

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CRISTIANE RIBEIRO

**INTERCALAÇÃO DE ÂNION ENALAPRILATO EM HIDRÓXIDO DUPLO
LAMELAR RECOBERTO COM XILOGLUCANA: ESTUDOS DE LIBERAÇÃO *IN*
*VITRO***

**CURITIBA
2008**

CRISTIANE RIBEIRO

**INTERCALAÇÃO DE ÂNION ENALAPRILATO EM HIDRÓXIDO DUPLO
LAMELAR RECOBERTO COM XILOGLUCANA: ESTUDOS DE LIBERAÇÃO *IN
VITRO***

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Físico-Química, Departamento de Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita Sierakowski - UFPR

Co-Orientador: Prof. Dr. Fernando Wypych - UFPR

**CURITIBA
2008**

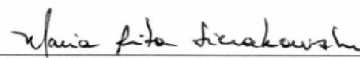
TERMO DE APROVAÇÃO


**INTERCALAÇÃO DE ÂNION ENALAPRILATO EM HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR
RECOBERTO COM XILOGLUCANA: ESTUDOS DE LIBERAÇÃO IN VITRO**

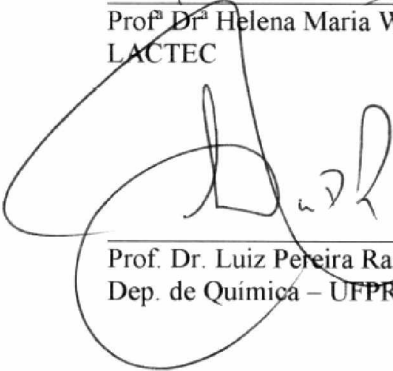
por

CRISTIANE RIBEIRO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química,
pela Comissão Examinadora composta por:

Orientador: 
Prof^ª Dr^a Maria Rita Sierakowski
Dep. de Química – UFPR


Prof^ª Dr^a Helena Maria Wilhelm
LACTEC


Prof. Dr. Luiz Pereira Ramos
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 31 de março de 2008.

Este trabalho é dedicado aos meus pais
Caciano M. Ribeiro e Juce Mara Ribeiro e
ao meu amado esposo Alexandre Côrtes,
pessoas de extrema importância em minha
vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço de todo coração, aos meus pais, Caciano e Juce Mara Ribeiro, por toda a lição de vida, não somente durante o mestrado, mas por toda a minha caminhada.

Ao meu esposo, Alexandre Côrtes, pelo incentivo, paciência, amor em todos os momentos, pode ter certeza que sem seu apoio não entraria no programa de pós-graduação e não haveria esta dissertação.

À minha querida orientadora, Professora Maria Rita Sierakowski, pela orientação, apoio, incentivo, carinho e por despertar em mim o interesse pelo científico e pelo novo.

Ao professor Fernando Wypych, por ter aceitado a co-orientação, pelos ensinamentos com os materiais lamelares e, principalmente, pelo incentivo ao longo do mestrado.

À professora Jaísa Fernandes Soares e ao Professor Brás Heleno de Oliveira, por terem participado da banca de qualificação do mestrado e pelas valiosas discussões e sugestões.

À Dra. Helena Maria Wilhelm e ao professor Luiz Pereira Ramos, pelo aceite em compor a banca de dissertação de mestrado.

Inesquecíveis momentos científicos e de descontração com a “Família Biopol”: Karoline Farias Matos, Íris Marvila de Oliveira, Leandro Blachechen, Francine Valenga, Tatiane Akemi Jó, Clayton Fernandes de Souza, Neoli Lucyszyn, Miryan Ramos de Gouvêa. A todos vocês o meu muito obrigado e tenham certeza que nesta dissertação tem uma “mãozinha” de todos vocês!

De grande valor a contribuição dada pelos colegas do laboratório de Química do Estado Sólido (Antonio Augusto dos Santos Marangon, Marco Aurélio Woehl, Rafael Marangoni, Ana Cristina Trindade Cursino e Rubiane Bortolatto), que sempre propiciaram um ótimo ambiente de trabalho e momentos de descontração.

Meu especial agradecimento ao (daqui a pouquinho doutor) Gregório G.G. Arizaga, por todo o ensinamento, paciência, amizade e pela realização de várias medidas de difração de raio-X.

Aos colegas que estão sempre “agitando o laboratório”: Francielli Chrestani, Carla E. O. Ferreira, Rosangela R. dos Santos, Emanuelle Gemin, professora Lucy Ono, Paula Cristina e Adriana Lubambo, pelos agradáveis momentos no Biopol.

Ao LAMIR – Laboratório de Análises de Minerais e Rochas da UFPR, em especial ao Dr. José Eduardo Ferreira da Costa Gardolinski, pelas análises térmicas realizadas.

Ao CME – Centro de Microscopia Eletrônica da UFPR, em especial aos Técnicos Rosângela Borges Freitas e Sergio Tokunaga.

Ao Departamento de Física da UFPR, em especial ao Professor Irineu Mazzaro, pelo treinamento no equipamento de difração de raios-X.

Ao professor Rilton Alves de Freitas e à professora Samanta Mourão, por aceitarem a realização de alguns testes na UNIVALI.

À ex-Biopol, professora Sandra Martin, que despertou em mim o interesse pela reologia.

À Dra. Helena Maria Wilhelm, quem primeiro me acolheu no Laboratório de Biopolímeros e por todo o ensinamento com os biofilmes.

Ao secretário do Programa de Pós-Graduação, Marcelino Câmara.

A grande amizade que fiz durante a graduação: Mari (Mariana Suzuki), obrigada por tudo, sempre lembrarei de você nas aulas práticas...

Ao CNPq, pelo apoio financeiro, incluindo a bolsa DTI-C.

A Finep pelo fornecimento do Reômetro RheoStress 600 utilizado para as análises reológicas no LACTEC – Instituto de Tecnologia para o Desenvolvimento.

À Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

E, de maneira geral, a todos que de maneira direta ou indireta me auxiliaram na execução desta dissertação. Meu sincero muito obrigado!

“Há três coisas na vida que nunca voltam atrás: a flecha lançada, a palavra pronunciada e a oportunidade perdida.”

(Provérbio chinês)

RESUMO

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL), também conhecidos como argilas aniônicas, são materiais que apresentam estrutura lamelar na qual uma variedade de ânions pode ser intercalada por interações eletrostáticas. Um exemplo das várias aplicações desses materiais está na liberação controlada de drogas. Portanto, o objetivo desse estudo foi obter um sistema para liberar de forma prolongada o medicamento enalaprilato (Enal) na simulação da passagem pelo trato gastrointestinal. Esse objetivo foi alcançado pela intercalação do enalaprilato entre as lamelas do HDL e pelo recobrimento com uma xiloglucana (XG). A intercalação do Enal entre as lamelas do HDL foi realizada pelo método da troca iônica para obter um composto de intercalação (HDL-Enal), o qual foi recoberto com a XG de sementes de *Hymenaea courbaril*, obtendo um material híbrido (HDL-Enal-XG). As amostras foram caracterizadas por difração de raios-X, análise térmica (termogravimetria e análise térmica diferencial calculada), espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta e microscopia eletrônica de transmissão. De posse de todas as caracterizações, o HDL-NO₃ apresentou uma fórmula de acordo com a proposta inicialmente $Mg_{0,67}Al_{0,33}(OH)_2(NO_3)_{0,33} \cdot 0,88H_2O$, e para o composto de intercalação a fórmula encontrada foi $Mg_{0,67}Al_{0,33}(OH)_2(C_{18}H_{22}N_2O_5)_{0,047}(NO_3)_{0,236} \cdot 1,39H_2O$, onde se observou que nem todos os ânions nitrato foram trocados por ânions enalaprilato, provavelmente devido as grandes dimensões do íon intercalado, o qual não consegue neutralizar todas as cargas da lamela; Os estudos *in vitro* foram realizados primeiramente a pH 5,0 e depois simulando a passagem pelo trato gastrointestinal, iniciando pelo pH 1,2 (2 horas), pelo pH 6,8 (2 horas) e finalizando no pH 7,4 (4 horas). O tempo total da simulação e a conseqüente liberação da droga foram de 8 horas. Em pH 5,0, o teste foi realizado para as amostras HDL-Enal e HDL-Enal-XG, em duas concentrações de XG: 5 e 30 g.L⁻¹. Os resultados mostraram que somente o HDL não consegue proteger o Enal do ataque ácido. No sistema híbrido, HDL-Enal-XG (5 g.L⁻¹), verificou-se que até os primeiros 20 minutos ocorre uma proteção, mas depois desse período ocorre a liberação total do medicamento. O melhor resultado encontrado foi para o sistema híbrido, HDL-Enal-XG (30 g.L⁻¹), que, após duas horas do ataque ácido, consegue proteger 60% do Enal. Com esses resultados, foi realizada uma simulação da passagem pelo trato gastrointestinal. Os resultados mostraram que somente o HDL não consegue proteger a droga do ataque ácido, sendo necessário um veículo de recobrimento. O sistema híbrido contendo HDL-Enal-XG (30 g.L⁻¹) apresenta uma liberação lenta do Enal (depois de 8 horas de ensaio, o sistema consegue proteger 40% da droga). Também foi testado o Enal disperso na matriz de XG (30 g.L⁻¹) e no final do teste (8 horas), todo o medicamento foi liberado nessas condições. Então, é possível concluir que para ter uma liberação lenta, a droga necessita estar intercalada entre as lamelas do HDL e esse composto de intercalação tem que estar recoberto com uma XG na concentração de 30 g.L⁻¹. Esse é um resultado importante quando se pensa em indivíduos que apresentam hipertensão e na quantidade de medicamento que ingerem. Em um sistema de liberação lenta, os indivíduos podem vir a reduzir a quantidade de drogas ingeridas, reduzindo também o fator *stress* e melhorando a qualidade de vida.

Palavras-chave: Hidróxido duplo lamelar. Enalaprilato. Xiloglucana. Intercalação. Liberação de Drogas.

ABSTRACT

The layered double hydroxides (HDL) or anionic clays are materials that present layer structure in which, a variety of anions can be intercalated between the layers, by electrostatic interactions. An example of various applications of these materials is the controlled release of drugs. Therefore, the aim of this study is to obtain a system with slow release of the enalaprilat (Enal) in the simulation of the passage through the gastrointestinal tract. This was achieved by the intercalation of Enal into HDL by the method of ion exchange to obtain the intercalation compound (HDL-Enal), which was coated with a xyloglucan (XG) extract from seeds of *Hymenaea courbaril*, obtaining a hybrid material (HDL-Enal_XG). The samples were characterized by X-ray powder diffraction (XRPD), thermal analysis (thermogravimetry - TG and Calculate differential thermal analysis - CDTA), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), UV-Vis spectroscopy (UV-Vis.) and transmission electron microscopy (TEM). The results for HDL-NO₃ showed the general formula $Mg_{0,67}Al_{0,33}(OH)_2(NO_3)_{0,33} \cdot 0,88 H_2O$ and the intercalation compound had the general formula $Mg_{0,67}Al_{0,33}(OH)_2(C_{18}H_{22}N_2O_5)_{0,047}(NO_3)_{0,236} \cdot 1,39 H_2O$, where it was possible to see that not all the nitrate anions were exchanged for enalaprilate anions, probably because of the size of enalaprilate anion, which can not neutralize of the charges present in the layers. *In vitro* studies were performed primarily at pH 5.0 and then simulating the passage through the gastrointestinal tract, starting at pH 1.2 (2 hours), at pH 6.8 (2 hours) and finishing at pH 7.4 (4 hours). The total time of the simulation and consequent release of the drug were of 8 hours. At pH 5.0, the test was performed for samples: HDL-Enal and HDL-Enal-XG in two concentrations of XG 5 e 30 g.L⁻¹. The results showed that only the HDL could not protect the enalaprilate from the acid attack. In the case of hybrid material HDL-Enal-XG (5 g.L⁻¹), it was found that up to the first 20 minutes there was protection of the drug, but after that period a total release of the product was observed. The best result was found for the hybrid material (HDL-Enal-XG) (30 g.L⁻¹), which after two hours in contact with the acid, could protect 60% of Enal. With these results, a simulation was carried out through the gastrointestinal tract. The results showed that only the HDL could not protect the drug from acid attack, but needed a coating vehicle. The hybrid system containing HDL-Enal-XG (30 g.L⁻¹) gave a slow release of Enal (after 8 hours of testing, the system can protect 40% of the drug). It was also tested the Enal dispersed in the matrix of XG (30 g.L⁻¹) and at the end of the test (8 hours) all the drug was released under these conditions. Then, it is possible to conclude that for a slow release, the drug must be intercalated between the LDH layers and that this intercalation compound has to be covered with a xyloglucan (30 g.L⁻¹). This is an important result when we are thinking of hypertensive individuals and the amount of medicine that they ingest. In a system of slow release, individuals could reduce the amount of drugs ingested, also reducing the stress factor and improving the quality of life.

Key words: Layered double Hydroxides. Enalaprilate Xyloglucan. Intercalation. Drug Release.

ÍNDICE DE FIGURAS




FIGURA 1 -	ESTRUTURA QUÍMICA DO MALEATO DE ENALAPRIL, DROGA INATIVA.....	24
FIGURA 2 -	ESTRUTURA QUÍMICA DO ENALAPRILATO, DROGA ATIVA.....	25
FIGURA 3 -	ESTRUTURA DOS HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES (A), REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UMA ÚNICA LAMELA (B).....	28
FIGURA 4 -	ESTRUTURA PARCIAL DA XILOGLUCANA.....	37
FIGURA 5 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UM FLUXO ENTRE DUAS PLACAS PARALELAS.....	39
FIGURA 6 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE LÍQUIDO EM REPOUSO (EM CIMA) E APÓS A APLICAÇÃO DE UMA TAXA DE CISALHAMENTO (À BAIXO).....	39
FIGURA 7 -	COMPORTAMENTO DE FLUXO DE UM FLUÍDO.  COMPORTAMENTO NEWTONIANO;  COMPORTAMENTO PSEUDOPLÁSTICO E,  COMPORTAMENTO DILATANTE.....	41
FIGURA 8 -	VISCOSIDADE REDUZIDA DA XILOGLUCANA EXTRAÍDA DE SEMENTES DE <i>Hymenaea courbaril</i> EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO (0,1 A 0,8 g.L ⁻¹) EM SOLUÇÃO DE KCl 0,1 Mol.L ⁻¹	50
FIGURA 9 -	MÓDULOS ELÁSTICO (G') E VISCOSO (G'') EM FUNÇÃO DA VARREDURA DE FREQUÊNCIA PARA A XILOGLUCANA (5 g.L ⁻¹ EM ÁGUA ULTRAPURA), A 37°C.....	53
FIGURA 10 -	MÓDULOS ELÁSTICO (G') E VISCOSO (G'') EM FUNÇÃO DA VARREDURA DE FREQUENCIA DA AMOSTRA DE XILOGLUCANA (30 g.L ⁻¹ EM ÁGUA ULTRAPURA).....	53
FIGURA 11 -	GRÁFICO DE COX-MERZ DA XILOGLUCANA 30 g.L ⁻¹ , EM ÁGUA ULTRAPURA (●) VISCOSIDADE DINÂMICA COMPLEXA (η) E (■) VISCOSIDADE DINÂMICA (η*) EM FUNÇÃO DA TAXA DE CISALHAMENTO E DA VELOCIDADE ANGULAR.....	54

FIGURA 12 -	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS-X PARA AS AMOSTRAS DE HDL-NO ₃ , COM VARIAÇÃO NO TEMPO DE AGITAÇÃO: SEIS DIAS (PRETO) E TRÊS DIAS (VERMELHO).....	56
FIGURA 13 -	ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA AS AMOSTRAS DE HDL-NO ₃ (VERMELHO) APÓS 3 DIAS DE AGITAÇÃO E (PRETO) SEIS DIAS DE AGITAÇÃO.....	57
FIGURA 14 -	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS-X PARA AS AMOSTRAS DE HDL-NO ₃ (PRETO) E HDL-ENALAPRIL (VERMELHO) E MALEATO DE ENALAPRIL (AZUL).....	58
FIGURA 15 -	ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DA AMOSTRA DE MALEATO DE ENALAPRIL.....	59
FIGURA 16 -	ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA AS AMOSTRAS DE HDL-NO ₃ (VERMELHO) E HDL-ENAL (AZUL).....	60
FIGURA 17 -	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (PRETO) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL CALCULADA (AZUL) PARA HDL-NO ₃	61
FIGURA 18 -	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (PRETO) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL CALCULADA (AZUL) PARA O COMPÓSITO HDL-ENAL	62
FIGURA 19 -	TAMANHO MOLECULAR EM TRÊS DIMENSÕES DO ÂNION ENALAPRILATO.....	63
FIGURA 20 -	ESTRUTURA PROPOSTA DO COMPÓSITO HDL-ENAL.....	64
FIGURA 21 -	MEDIDAS DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO PARA A AMOSTRA DO COMPOSTO DE INTERCALAÇÃO HDL-ENAL. AUMENTO DE 80.000 VEZES (A) E 200.000 VEZES (B).....	65
FIGURA 22 -	MEDIDAS DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO PARA A AMOSTRA DO COMPÓSITO HÍBRIDO HDL-ENAL-XG 5G.L ⁻¹ . AUMENTO DE 100.000 VEZES (A) E 150.000 VEZES.....	66
FIGURA 23 -	MEDIDAS DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO PARA A AMOSTRA DO COMPÓSITO HÍBRIDO HDL-ENAL-XG 30g.L ⁻¹ . AUMENTO DE 40.000 VEZES (A) E 100.000 VEZES (B).....	67

FIGURA 24 -	TAXA DE LIBERAÇÃO DO ENALAPRILATO NOS COMPOSTOS: HDL-ENAL (PRETO), HDL-ENAL RECOBERTO COM XG 5 g.L ⁻¹ (AZUL) E HDL-ENAL RECOBERTO COM XG 30 g.L ⁻¹ , EM TAMPÃO FOSFATO pH 5 (VERMELHO).....	68
FIGURA 25	TAXA DE LIBERAÇÃO DO ENALAPRILATO NOS COMPÓSITOS: HDL-ENAL (PRETO), HDL-ENAL RECOBERTO COM XG 30 g.L ⁻¹ (VERMELHO) E ENAL COM XG 30 g.L ⁻¹ (AZUL), NAS DIFERENTES CONDIÇÕES DE pH.....	69

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 -	DECISÃO TERAPÊUTICA BASEADA NOS FATORES DE RISCO E NOS NÍVEIS DE PRESSÃO.....	22
TABELA 2 -	RAIO IÔNICO DE ALGUNS CÁTIOS (Å).....	29
TABELA 3 -	COMBINAÇÕES DE CÁTIOS DIVALENTES COM CÁTIOS TRIVALENTES QUE PRODUZIRAM HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR.....	30
TABELA 4 -	VALORES DE VISCOSIDADE ABSOLUTA, RELATIVA, ESPECÍFICA E REDUZIDA PARA O CÁLCULO DA VISCOSIDADE INTRÍNSECA PARA A XILOGLUCANA.....	49
TABELA 5 -	VALORES DE VISCOSIDADE INTRÍNSECA PARA DIFERENTES FONTES DE XILOGLUCANAS.....	50
TABELA 6 -	VALORES DE VISCOSIDADE APARENTE PARA A XILOGLUCANA NA CONCENTRAÇÃO DE 5 E 30 g.L ⁻¹ TAXA DE CISALHAMENTO DE 60 s ⁻¹ a 37°C.....	51
TABELA 7 -	VALORES DE ESPAÇAMENTO BASAL PARA HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES CONTENDO DIFERENTES ÂNIOS INTERLAMELARES.....	55
TABELA 8 -	ATRIBUIÇÃO DAS BANDAS OBSERVADAS NO ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA O MALEATO DE ENALAPRIL.....	59
TABELA 9 -	VALORES ENCONTRADOS PARA AS PERCENTAGENS DE ENALAPRILATO E CINZAS APARTIR DA DETERMINAÇÃO EXPERIMENTAL E TEÓRICA.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT	-	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Al_2O_3	-	Óxido de Alumínio
CDTA	-	Análise Térmica Diferencial Calculada
C-HDL	-	Colesterol de Alta Densidade
C-LDL	-	Colesterol de baixa Densidade
CUT	-	Controle Universal de Temperatura
ECA	-	Enzima Conversora de Angiotensina
ENAL	-	Enalaprilato
FDA	-	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	-	Espectroscopia na Região do Infravermelho
HDL	-	Hidróxido Duplo Lamelar
HDL-Enal	-	Composto de Intercalação
HDL-Enal-XG-		Material Híbrido
HDL- NO_3	-	Hidróxido Duplo Lamelar Contendo Ânions Nitrato entre as Lamelas
IECA	-	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	-	Índice de Massa Corpórea
KCl	-	Cloreto de Potássio
KH_2PO_4	-	Fosfato de Potássio Monobásico
TEM	-	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MgO	-	Óxido de Magnésio
NaH_2PO_4	-	Fosfato de Sódio Monobásico
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
pH	-	Potencial Hidrogeniônico
TG	-	Análise Termogravimétrica
UV-VIS	-	Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível
XG	-	Xiloglucana
XRPD	-	Difração de Raios-X de pó

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

M^{2+}	-	Metal com carga divalente
M^{3+}	-	Metal com carga trivalente
A^{m-}	-	Ânion com carga negativa
Å	-	Ângstron
β	-	Beta
μm	-	Micrômetro
a.C.	-	Antes de Cristo
\approx	-	Aproximadamente
τ	-	Tensão de cisalhamento
$\dot{\gamma}$	-	Taxa de cisalhamento
η	-	Viscosidade
F	-	Força
A	-	Área
$[\eta]$	-	Viscosidade Intrínseca
η_{sp}	-	Viscosidade específica
C	-	Concentração
η_{sp} / C	-	Viscosidade reduzida
K_h	-	Constante de Huggins
G'	-	Comportamento de sólido ou módulo elástico
G''	-	Comportamento de líquido ou módulo viscoso
n	-	Ordem de reflexão do pico de difração, um número inteiro
λ	-	Comprimento de onda dos feixes de raios-X
d	-	Distância interplanar
θ	-	Ângulo de Bragg
Pa	-	Pascal
Hz	-	Hertz
ω	-	velocidade angular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	HIPERTENSÃO.....	16
1.1.1	Fatores de risco.....	17
1.1.2	Diagnóstico.....	22
1.1.3	Tratamento medicamentoso.....	23
1.1.4	Maleato de enalapril.....	24
1.2	ARGILAS E ARGILOMINERAIS.....	25
1.3	HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES.....	27
1.3.1	Estrutura.....	28
1.3.2	Composição química.....	29
1.3.3	Métodos de síntese.....	31
1.3.3.1	Métodos de síntese direta.....	32
1.3.3.2	Métodos de síntese indireta.....	32
1.3.4	Aplicações.....	33
1.4	POLISSACARÍDEOS.....	35
1.4.1	Xiloglucana.....	36
1.5	REOLOGIA.....	38
1.5.1	Definições.....	38
2	OBJETIVOS.....	42
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
3.1	MATERIAIS.....	43
3.2	MÉTODOS.....	43
3.2.1	Extração da xiloglucana (XG) das sementes de <i>Hymenaea courbaril</i>	43
3.2.2	Síntese do HDL-NO ₃	44
3.2.3	Intercalação do Ânion Enalaprilato entre as lamelas do HDL denominado HDL-Enal.....	44
3.2.4	Recobrimento do HDL-Enal com xiloglucana para testes de liberação <i>in vitro</i>	45
3.3	MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	45
3.3.1	Análises Reológicas.....	45
3.3.2	Difração de raios-X.....	46
3.3.3	Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR).....	47
3.3.4	Análise Térmica (TG e CTDA).....	47
3.3.5	Análise de Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM).....	47
3.3.6	Testes de Liberação <i>in vitro</i>	48
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
4.1	ANÁLISES REOLÓGICAS.....	49
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO HDL-NO ₃ ; HDL-Enal; E DO MATERIAL HÍBRIDO HDL-Enal-XG.....	55
4.3	ESTUDO <i>IN VITRO</i> DA LIBERAÇÃO DE ENALAPRILATO.....	67
5	CONCLUSOES.....	70
	PROPOSTAS DE TRABALHOS FUTUROS.....	70
	REFERÊNCIAS.....	71

1 INTRODUÇÃO

A doença hipertensão, é a terceira causa de morte do mundo, ela só perde para as doenças sexualmente transmissíveis e a subnutrição. Um dado triste, na grande maioria dos casos, a doença não tem cura, portanto, muitos indivíduos têm que aprender a conviver com a doença e com a quantidade de medicamento ingeridos, o que faz com que muitos desistam do tratamento medicamentoso. No Brasil, cerca de 25% da população adulta sofre dessa doença. Uma tentativa de minimizar esses dados está em uma liberação prolongada do agente hipertensivo, o enalaprilato.

1.1 HIPERTENSÃO

A pressão arterial pode ser definida como a pressão que o sangue exerce sobre as paredes das artérias e é maior nas grandes artérias elásticas, como a aorta e seus ramos, e vai diminuindo ao longo do leito vascular. A cada ciclo cardíaco, a pressão arterial oscila entre um valor máximo e um mínimo que correspondem, respectivamente, à sístole (contração) e à diástole (relaxamento) cardíacas.¹ A força exercida pelo sangue contra essas paredes é chamada pressão arterial, que pode ser medida com esfigmomanômetro, popularmente conhecido como “aparelho de pressão”.

Segundo o VI Relatório do Comitê Nacional sobre Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão,² considera-se um indivíduo adulto (aquele que possui idade igual ou acima de 18 anos), com uma pressão dentro da normalidade, quando esse possui níveis pressóricos entre 130 a 139mmHg para pressão sistólica (máxima), e 85 a 89mmHg para pressão diastólica (mínima). No entanto, estes valores relacionados são considerados limítrofes para a normalidade e quando acima desses, os indivíduos são considerados hipertensos.

Segundo Souza, as taxas de mortalidade e morbidade por doenças cardiovasculares vêm aumentando muito rapidamente em países em desenvolvimento e nos das antigas repúblicas socialistas. Estima-se que, até o ano 2020, estas doenças ocuparão o primeiro e o quarto lugar, respectivamente, como causas de mortes no espaço mundial.³

De acordo com o projeto Corações do Brasil, da Sociedade Brasileira de cardiologia, 28,5% da população adulta apresenta hipertensão arterial. A distribuição regional mostrou que a hipertensão arterial é mais freqüente no nordeste (31,8%), no sul (30,4%) e no sudeste (29,1%). No norte e no centro-oeste, atinge 19,4% da população adulta.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a hipertensão é uma das doenças que mais determina o afastamento do trabalho, além disso, esse afastamento ocorre por um longo período de tempo.

Souza³ refere ainda que a doença é a primeira causa de aposentadoria precoce, em função de provocar incapacidade definitiva. Em 1986, as doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão, representaram a terceira causa de auxílio doença no país, com mais de 100.000 licenciados.

1.1.1 Fatores de risco

Dentre os fatores de risco para a hipertensão arterial encontra-se aqueles não modificáveis e que contribuem para o surgimento da hipertensão, sem possibilidades de serem reduzidos (sexo, idade e raça) e os modificáveis, os quais, por meio de ações de autocuidado e com emprego de mudanças de estilo de vida, seguramente reduzem os valores da pressão arterial. Segundo o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial,⁴ alguns fatores de risco aumentam consideravelmente a morbidade e mortalidade da pessoa portadora de hipertensão.

Dentre eles, destaca-se a dislipidemias, que é, é um dos maiores fatores de risco cardiovascular. O nível de colesterol total sérico deve ser mantido abaixo de 200 mg/dl, com C-LDL (colesterol de baixa densidade) abaixo de 130 mg/dl. O C-HDL (colesterol de alta densidade) abaixo de 35 mg/dl pode aumentar em resposta à redução do peso, à prática de exercícios físicos e à suspensão do hábito de fumar.

A hipertrigliceridemia (triglicerídeos > 200mg/dl) deve ser tratada com dietas pobres em gorduras saturadas e com atividades físicas, acrescidas da redução da ingestão de carboidratos simples e de bebidas alcoólicas. Quando necessário, recomenda-se o uso de fibratos.⁴ Conforme Borenstein,⁵ o excesso de gorduras na corrente sanguínea provoca o surgimento da arteriosclerose, que é uma doença lenta e progressiva, com a disposição de lipídeos nas paredes internas das artérias, provocando um espessamento do vaso e redução da luz da mesma. À medida que esses depósitos vão aumentando de tamanho, resulta em uma maior dificuldade de passagem de sangue pela artéria, o que poderá causar um aumento, o uso abusivo do sal, o tabagismo, o alcoolismo, o estresse, a obesidade e o sedentarismo.

Outro fator de risco é o uso abusivo do sal, de acordo com o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial⁴, o sal (Cloreto de sódio) há muito tempo vem sendo considerado importante fator no desenvolvimento e intensidade da hipertensão arterial. A literatura mundial é praticamente unânime em considerar a forte correlação entre a ingestão excessiva de sal e a elevação da pressão arterial. A hipertensão arterial é observada primeiramente em comunidades cuja ingestão de sal é superior a 100 mEq/dia; já em populações onde a ingestão de sal é inferior a 50 mEq/dia, a hipertensão é rara. Além da redução da pressão arterial, estudos demonstraram benefícios da restrição salina na redução da mortalidade por acidente vascular encefálico e na regressão da hipertrofia ventricular esquerda.^{2,4}

Já o tabagismo, conforme Rabelo⁶, dobra a possibilidade de doença coronariana e quando associado à hipertensão arterial, quadruplica esse risco. Esclarece ainda a autora que, em mulheres jovens, fumantes, em uso de anticoncepcional oral e com hipertensão arterial, o risco de infarto do miocárdio, tromboflebite e embolia pulmonar chega a ser 30 vezes superior ao das mulheres que não se enquadram nestas condições. Afiune Neto⁷ declarou que, entre os homens que morrem por infarto agudo do miocárdio, 41% são tabagistas e, entre as mulheres, esse percentual dobra, chegando a 84%. Os efeitos do uso do fumo no sistema cardiocirculatório são os seguintes: aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, aumento do volume sanguíneo que sai do coração, aumento da força de contração do músculo cardíaco e elevação da velocidade de contração. Essas alterações estão intimamente relacionadas com o aumento da pressão arterial e podem ser atribuídas principalmente ao monóxido de carbono e nicotina.

“A nicotina estimula a absorção de hormônios, que levam à contração dos vasos periféricos, enquanto que o monóxido de carbono reduz significativamente a capacidade de oxigenação dos tecidos orgânicos”.⁵ A combinação de nicotina com monóxido de carbono no sistema cardiovascular resulta na demanda aumentada de oxigênio para o coração na presença de uma oferta limitada, o que agrava ainda mais a falta de circulação provocada pela hipertensão. O hábito de fumar, além de provocar efeito no sistema cardiovascular, favorece o desenvolvimento e as complicações da arteriosclerose ou ateroma nas artérias coronárias e destrói o colesterol de alta densidade (CHDL). Todos esses eventos predisõem à formação de placas de ateroma e dificultam a remoção do colesterol sanguíneo, o que explicaria a maior incidência de hipertensão arterial em pessoas fumantes do que nos não fumantes.⁵ Sua interrupção reduz o risco de acidente vascular encefálico, de doença isquêmica do coração e de doença vascular arterial periférica, além de evitar seus outros efeitos deletérios. Segundo a OMS, o tabagismo constitui-se como a principal causa isolada de doenças e de mortes no mundo e para Afiune Neto⁷ os benefícios de parar com o tabagismo são vistos independentemente do tempo e da quantidade que a pessoa tenha previamente fumado.

O consumo excessivo de bebida alcoólica também é um fator de risco para a elevação da pressão arterial. Além do que, é fator de risco para acidente vascular cerebral, além de causas de resistência à terapêutica medicamentosa.² Borenstein⁵ esclarece que 40 a 50% dos consumidores “habituais” de bebidas alcoólicas apresentam hipertensão arterial. No Brasil, estima-se que mais de 10% da população (um a cada dez dos brasileiros) é alcoólico. Sobre o sistema circulatório, o álcool atua do seguinte modo: age diretamente sobre o músculo cardíaco, diminuindo a força contrátil; age diretamente sobre os vasos sanguíneos, provocando vasodilatação; aumenta a produção de adrenalina e noradrenalina, que, junto à dilatação dos vasos, causa taquicardia; gera crise hipertensiva em períodos de abstinência. O consumo de bebida alcoólica está associado também a sérios transtornos metabólicos, como aumento de triglicerídeos e alterações do metabolismo da glicose (intolerância à glicose e diabetes tipo II). Com base nestes dados, é importante o abandono, ou a redução drástica do uso de bebidas alcoólicas por pessoas portadoras de hipertensão arterial.

A redução do estresse é recomendável para diminuir a sobrecarga de influências neuro-humorais do sistema nervoso central sobre a circulação. Todas as vezes que vivenciamos situações de tensão, o sistema nervoso libera adrenalina e noradrenalina, provocando a taquicardia.⁴ Ribeiro⁸ declara que, com base nas observações clínicas diárias, o estresse é um fator de agravo ao estado hipertensivo. Para tal, técnicas de relaxamento no tratamento da hipertensão arterial têm sido utilizadas. O problema para a prática destas técnicas é que elas requerem grande motivação e tempo por parte dos hipertensos e equipe profissional, o que limita sua aplicação. Contudo, essas técnicas são valiosas pela possibilidade terapêutica que possuem. Desta forma, pessoas que vivem constantemente em situações de estresse, com tendência à hipertensão, poderão ter sua pressão arterial controlada. Para tanto, vale a incorporação de medidas que possam ser utilizadas rotineiramente e/ou sempre que alguma situação de vida o exija, como um fator de promoção da saúde, podendo contribuir de forma efetiva para o controle da pressão arterial.⁶

A obesidade, outro fator de risco, se caracteriza pelo excesso de gordura no corpo, medido na prática pela relação entre o peso e a altura. A obesidade ou sobrepeso (índice de massa corpórea – IMC) é calculado pela divisão entre o peso (em quilogramas) e a altura (em metros) elevada ao quadrado. O tipo de obesidade (tendência aos tipos maçã ou pêra)^{*} pode ser identificado a partir da medida cintura quadril. Para obtê-lo, faz-se à medida com uma fita métrica ao redor da cintura e ao redor do quadril (na altura do trocanter maior). Uma razão maior que 1 para homens e a 0,8 para mulheres sugere maior risco de morbimortalidade, independentemente do índice de massa corpórea. O manejo do excesso de peso na saúde preventiva é uma tarefa cansativa e muitas vezes frustrante, pelo fato da obesidade ter fortes raízes sócio-culturais, passando o seu controle por mudanças dos padrões estéticos, dietéticos e de exercícios físicos vigentes na sociedade. Além disso, o controle do excesso de peso depende do acesso de todos a uma alimentação saudável, conforme destaca Duncan⁹.

^{*} Obesidade do tipo maçã (obesidade abdominal) preponderância de gordura no tronco. Obesidade do tipo pêra (obesidade inferior) preponderância de gordura nos quadris e coxas.

Segundo Rabelo,⁶ o excesso de peso corporal tem forte correlação com o aumento da pressão arterial, no qual o aumento do peso é um fator de risco para a hipertensão e pode ocorrer por vários mecanismos, dentre eles, causa sobrecarga cardiovascular, em decorrência do débito cardíaco aumentado, que contribui para elevar a pressão arterial sistólica. Para Ribeiro⁸, a obesidade e a hipertensão arterial estão freqüentemente associadas e independem da idade. Quanto maior for o peso corporal, maior a freqüência de hipertensão arterial. Este autor cita ainda que pessoas portadoras de hipertensão tendem a ser mais obesas que as normotensas e que, com a diminuição do peso corporal, muitas destas normalizam seus níveis pressóricos sem necessitar medicação.

O sedentarismo, também fator de risco, é caracterizado pelo indivíduo que realiza poucas atividades físicas, ou seja, que está freqüentemente inativo, sentado ou deitado. De acordo com o VI Relatório da Reunião Nacional do Comitê sobre Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial², quando comparados a outras pessoas mais ativas e condicionadas ao exercício físico, os indivíduos sedentários com pressão arterial normal têm o risco aumentado em 20 a 50% de desenvolver hipertensão. O baixo nível de capacitação física está associado ao maior risco de óbito por doenças coronarianas e cardiovasculares em homens saudáveis, independentemente dos fatores de risco convencionais. Com relação à hipertensão arterial, o sedentarismo é um fator de risco ou facilitador da doença, juntamente com outros fatores como obesidade, estresse e distúrbios metabólicos, contribuindo para o aumento da pressão arterial. “Já a atividade física se constitui em um potente fator de proteção contra a hipertensão arterial. Mesmo quando a hipertensão arterial persiste, o risco de complicações decorrentes dela se reduz significativamente diante de uma dose adequada de atividade física”.⁶

1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da hipertensão é estabelecido por meio de medidas de pressão realizadas segundo condições e métodos padronizados. Para orientar as decisões terapêuticas deve-se levar em consideração não apenas os níveis pressóricos, mas também os fatores de riscos citados acima e que se encontram resumidos na Tabela 1.¹⁰

TABELA 1 - DECISÃO TERAPÊUTICA BASEADA NOS FATORES DE RISCO E NOS NÍVEIS DE PRESSÃO

Pressão Arterial (mmHg)	Grupo A ¹	Grupo B ²	Grupo C ³
Normal Limítrofe (130-139/85-89)	Modificação no estilo de vida	Modificação no estilo de vida	Modificação no estilo de vida*
Hipertensão Leve (estágio 1) (140-159/90-99)	Modificações no estilo de vida (até 12 meses)	Modificação no estilo de vida** (até 6 meses)	Ação de medicamentos
Hipertensão moderada e severa (estágio 2 e 3) ≥160/≥100	Ação de medicamentos	Ação de medicamentos	Ação de medicamentos

FONTE: SOUZA, 2006.¹⁰

NOTAS:

* TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DEVE SER INSTITUÍDO NA PRESENÇA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, INSUFICIÊNCIA RENAL, OU DIABETES MELLITUS.

** PACIENTES COM MÚLTIPLOS FATORES DE RISCO PODEM SER CONSIDERADOS PARA O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INICIAL.

¹ GRUPO A – SEM FATORES DE RISCO E SEM LESÕES NOS ÓRGÃOS ALVO;

² GRUPO B – PRESENÇA DE FATORES DE RISCO (NÃO INCLUINDO DIABETES MELLITUS) E SEM LESÃO EM ÓRGÃO-ALVO;

³ GRUPO C – PRESENÇA DE LESÃO EM ÓRGÃO-ALVO, DOENÇA CARDIOVASCULAR CLINICAMENTE DIAGNOSTICÁVEL E/OU DIABETES MELLITUS

1.1.3 Tratamento medicamentoso

O tratamento de ação medicamentosa para a hipertensão atualmente é feita com drogas que podem ser agrupadas em cinco classes principais, os diuréticos, os betabloqueadores, os bloqueadores de canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II.¹⁰

Os diuréticos são drogas que promovem a produção e excreção de urina, compreendendo três tipos principais com base em seus locais de ação nos rins: os diuréticos de alça, os poupadores de potássio e os tiazídicos. Esses últimos são os mais utilizados como anti-hipertensivos.¹¹

Os betabloqueadores inibem os receptores β -2 da adrenalina causando uma diminuição da frequência e da força de contração do coração, consequentemente reduzindo o débito cardíaco e diminuindo a liberação de renina pelos rins pelo bloqueio dos receptores β -1 adrenérgicos, sendo esse um importante componente de sua ação hipotensora.¹⁰

Os bloqueadores de canais de cálcio são drogas que impedem o influxo de cálcio para as células da musculatura cardíaca e vascular promovendo diminuição da frequência e força de contração do coração, além do relaxamento da musculatura lisa vascular.¹⁰

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores de receptores de angiotensina II são drogas que atuam no sistema renina angiotensina, que é um sistema de auto regulação com importante papel no controle da pressão arterial. A diminuição do volume plasmático ou a depleção de sódio estimula os rins a liberarem a renina. Esta é uma enzima que catalisa a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I. Em seguida, a enzima conversora de angiotensina (ECA) catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II. Essa última promove uma série de efeitos entre os quais a vaso constrição periférica, a hipertrofia vascular e a cardíaca e a secreção de aldosterona que, por sua vez, causa retenção de sódio e água.^{10,12}

Os IECA inibem a conversão de angiotensina I em angiotensina II e também inibem a degradação da bradicinina, potente vasodilatador, que, portanto, tem sua função aumentada.

Os IECA podem ser classificados em três grupos baseados em sua estrutura química. Um que contém radical sulfidril, formado basicamente pelo Captopril, um segundo grupo que contém radical carboxil, formado pela maioria dos compostos (enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril e outros) e, um terceiro que contém um radical fósforo (fosinopril). Apenas o captopril e o lininopril são drogas ativas. Os demais compostos são pró-drogas que necessitam ser metabolizadas para um composto di-ácido.¹³

1.1.4 Maleato de enalapril

O maleato de enalapril é derivado peptídico sintético. Corresponde ao éster etílico da 1-[[carboxi-3-fenilpropil]-L-alanil-L-prolina]. Trata-se de pró-fármaco que é hidrolisado no fígado na forma diácida ativa, o enalaprilato, fármaco de ação prolongada e mais ativo que o enalapril; ele não apresenta o grupo sulfidril, que é considerado responsável por alguns dos efeitos adversos do captopril.

A fórmula molecular é $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, a massa molecular é 429,53 g.mol⁻¹ e a estrutura molecular pode ser visualizada na figura 1.

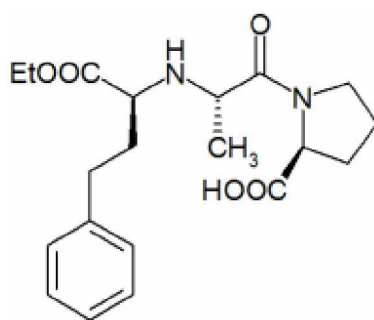


FIGURA 1 - ESTRUTURA QUÍMICA DO MALEATO DE ENALAPRIL, DROGA INATIVA

FONTE: ANSWER, 2008¹⁴

Trata-se de um pó cristalino de cor de creme de leite ou de uma coloração tipo branco "sujo". É livremente solúvel em álcool etílico, álcool metílico e dimetilformamida; ligeiramente solúvel em água. É rapidamente absorvido e hidrolisado a enalaprilato, inibidor da angiotensina de ação prolongada (Figura 2).

Estudos da degradação do maleato de enalapril mostraram que, quando o maleato de enalapril é transferido para uma solução ácida, a taxa de degradação da droga é dependente do pH.¹⁵ Abaixo do pH 5, o produto de degradação é o dicetopiperazina e em pH 5 ou acima, o produto de degradação está na forma diácida, o enalaprilato (princípio ativo).

Nesta dissertação utilizou-se o enalaprilato intercalado em um hidróxido duplo lamelar, também conhecido como argila aniônica.

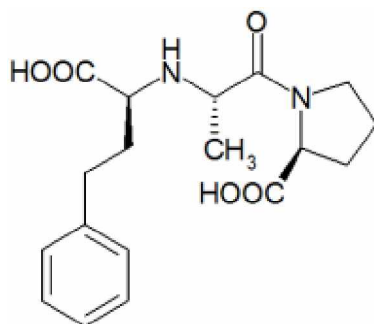


FIGURA 2 - ESTRUTURA QUÍMICA DO ENALAPRILATO, DROGA ATIVA

FONTE: ANSWER, 2008¹⁴

1.2 ARGILAS E ARGILOMINERAIS

Desde a antiguidade, o homem tem tirado da natureza os elementos essenciais à sua sobrevivência e, nesse contexto, o objetivo de buscar novos materiais a partir de matérias-primas naturais, renováveis ou não, é uma meta cobiçada. Dentre essas matérias-primas pode-se citar as argilas e os argilominerais que são encontrados em toda a extensão superficial da terra, por estarem presentes na constituição de solos e rochas.

O termo argila é bastante amplo e um tanto vago, utilizado algumas vezes para descrever uma faixa de dimensões de partículas (pedregulho, areia e argila, sendo essa última composta por partículas com menos de 0,005 mm, segundo a ABNT). Outra utilização do termo argila é para designar uma rocha, constituída por um tipo de mineral, ou seja, um argilomineral, mas podendo conter vários outros. De maneira geral, dentro da ciência de materiais, considera-se como argila “um material natural, de textura terrosa e de baixa granulometria que, quando misturado com uma quantidade limitada de água, desenvolve plasticidade.”¹⁶

Argilominerais são silicatos de Al, Fe e Mg hidratados, com estruturas cristalinas em camadas, constituídos por folhas contínuas de tetraedros de óxido de silício (SiO_4), ordenados de forma hexagonal, condensados com folhas octaédricas de hidróxidos de metais tri e divalentes. A maioria dos argilominerais é naturalmente constituída por partículas (cristais) com algumas dimensões geralmente abaixo de 2 μm . Os inúmeros tipos de argilominerais provêm da decomposição e intemperismo sobre outros minerais da crosta, ao longo do tempo, e constituem um estágio não necessariamente final, pois ainda podem vir a sofrer transformações a outras espécies minerais.

Há uma vasta área de aplicação das argilas e argilominerais, com os mais variados propósitos e objetivos. Desde vários milênios a.C. já eram empregados fornos para a queima de tijolos, utilizando argilas como matéria-prima. As aplicações desses incluem a fabricação de alumina, a obtenção de alumínio, matéria prima para a indústria cerâmica, matéria prima para a fabricação do cimento Portland, fabricação de materiais refratários, plásticos, tintas, agentes de carga e cor do papel, obtenção de lamas de perfuração de poços, cargas em fertilizantes e aplicação na indústria têxtil.^{17,18}

O desenvolvimento científico e tecnológico que ocorreu durante o século XX permitiu o entendimento das razões para o uso e das propriedades das argilas e argilominerais, diretamente relacionados com o tamanho coloidal e a estrutura cristalina. Essas propriedades são relacionadas com a alta área superficial, ótimas propriedades reológicas e excelente capacidade de adsorção. No campo da saúde, são utilizadas na área farmacêutica como excipientes, devido ao fato de serem inertes e por possuírem baixa ou nula toxicidade para o paciente.^{19,20,21}

Entretanto, somente um número limitado de argilominerais possui características apropriadas para esses objetivos. Entre eles, podem ser citados a caulinita, o talco e algumas esmectitas (montmorilonita e saponita) e minerais fibrosos (sepiolita e paligorskita).

A seleção de excipientes apropriados tem uma importância especial nas formulações farmacêuticas. Excipientes são substâncias auxiliares que estão presentes na formulação. Essas substâncias facilitam a administração do princípio ativo, melhoram a eficácia e asseguram um limite de estabilidade no uso pelo paciente.²² Em adição, devem possuir cheiro, gosto e coloração amenos. As argilas e argilominerais que satisfazem essas características foram incluídas no *Inactive Ingredients Guide* publicado por *Food and Drug Administration*²³ dos EUA.

No entanto, sabe-se que a maioria dos argilominerais usados na tecnologia farmacêutica pode interagir com outros componentes da formulação e, em casos específicos da interação droga-argila, a eficácia da droga pode ser afetada. Há estudo, em que os autores, avaliaram o efeito de fatores, como a força iônica ou adição de polímero e observaram que existe uma ligação desses fatores com a liberação do princípio ativo.²⁴

Em síntese, as argilas são encontradas em formas sólidas de administração (comprimidos, cápsulas, grânulos, pó), na forma líquida (suspensão e emulsão) e na forma de pomadas. Em todos os casos, é necessário ter certeza de que as argilas satisfazem uma série de fatores, como: químicos (estabilidade, ser inerte), físico (tamanho da partícula) e toxicológicos (não apresentar toxicidade e ter pureza microbiológica).²⁵

1.3 HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) são também conhecidos como argilas aniônicas, devido à possibilidade de intercalação de espécies aniônicas no espaço interlamelar (entre as lamelas). Essa nomenclatura tem sido utilizada²⁶ e se refere às características estruturais, onde se destaca a presença de dois tipos de cátions metálicos na lamela destes compostos.

Encontra-se, na literatura, outro termo bastante utilizado para designar esses materiais: “compostos do tipo hidrotalcita” (do inglês: “hydrotalcite-like compounds”), lembrando que a hidrotalcita é uma argila aniônica natural, que contém em sua estrutura ânions carbonatos intercalados entre as lamelas de hidróxido duplo de magnésio e alumínio.^{27,28}

Os HDL foram sintetizados pela primeira vez em 1942 por Feitknecht, baseando-se na precipitação controlada de soluções aquosas contendo cátions metálicos com uma solução alcalina.²⁹

1.3.1 Estrutura

A estrutura dos HDL pode ser descrita como derivada do mineral brucita, um hidróxido de magnésio, $Mg(OH)_2$, em que os átomos de magnésio estão octaédricamente coordenados por grupos hidróxidos. As unidades octaédricas compartilham vértices com três octaedros adjacentes, formando uma lamela bidimensional infinita. Os íons divalentes podem ser substituídos isomorficamente por íons trivalentes gerando um resíduo de carga positiva que é compensada por ânions que se situam no espaço interlamelar, o que resulta em uma excelente propriedade de troca iônica, como mostra a Figura 3.

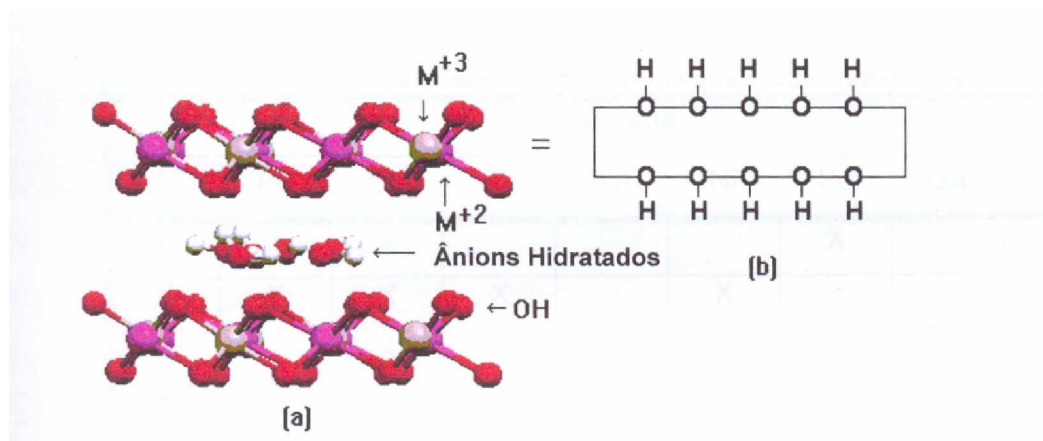


FIGURA 3 - ESTRUTURA DOS HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES (A), REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UMA ÚNICA LAMELA (B)

FONTE: MARANGONI (2005)³⁰

A composição do HDL pode ser representada pela seguinte fórmula estrutural (VACARI, 2004): $[M^{2+}_{1-x} M^{3+}_x (OH)_2]^{x+} A^{m-}_{x/m} \cdot nH_2O$, onde: M^{2+} representa um cátion metálico divalente (exemplos: Mg^{2+} , Zn^{2+}). M^{3+} representa um cátion metálico trivalente (exemplos: Al^{3+} , Fe^{3+}) e A^{m-} representa um ânion hidratado intercalado com carga m^- (exemplos: NO_3^- , CO_3^{2-})

Os HDLs, apesar de não serem abundantes na natureza, podem ser facilmente sintetizados no laboratório a um custo relativamente baixo.²⁶

1.3.2 Composição química

Para fazer parte da estrutura dos HDLs, os cátions metálicos M^{2+} e M^{3+} devem ser acomodados no centro dos octaedros formados pelos grupos hidroxila, o que implica numa faixa coerente de raio iônico. Na Tabela 2 estão listados os valores de raios iônicos de alguns cátions di e trivalentes. No caso do cátion Be^{2+} , seu raio é muito pequeno para se coordenar octaedricamente, de forma a resultar em lamelas do tipo da brucita. Já os cátions Ca^{2+} e o Ba^{2+} apresentam raios iônicos muito grandes para se acomodar na coordenação octaédrica. Todos os cátions metálicos divalentes a partir do Mg^{2+} até o Mn^{2+} podem formar HDLs com exceção do Cu^{2+} , que forma HDLs somente quando outro cátion divalente contido na Tabela 2 estiver presente. Todos os cátions trivalentes, exceto V^{3+} e Ti^{3+} , com raios iônicos variando de 0,5 a 0,8 Å, podem formar HDLs.^{31,32,33}

TABELA 2: RAIOS IÔNICOS DE ALGUNS CÁTIOS (Å)

M^{2+}	Be	Mg	Cu	Ni	Co	Zn	Fe	Mn	Cd	Ca
	0,30	0,65	0,69	0,72	0,74	0,74	0,76	0,80	0,97	0,98
M^{3+}	Al	Ga	Ni	Co	Fe	Mn	Cr	V	Ti	In
	0,50	0,62	0,62	0,63	0,64	0,66	0,69	0,74	0,76	0,81

FONTE: CARDOSO (2006)³⁴

A partir da fórmula geral, podem-se prever infinitas combinações de cátions que podem formar HDLs. Algumas combinações entre cátions que formam HDLs estão descritas na Tabela 3.

TABELA 3 - COMBINAÇÕES DE CÁTIONS DIVALENTES COM CÁTIONS TRIVALENTES QUE PRODUZEM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES

Cátions	Cátions M^{2+}								
M^{3+}	Mg	Ni	Zn	Cu	Co	Mn	Fe	Ca	Li*
Al	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fé	X	X					X		
Cr	X	X	X	X					
Co		X			X				
Mn						X			
Ni		X							
Sc	X								
Ga						X			
Ti**					X				

FONTE: CREPALDI (1998)²⁶

NOTA:

* MONOVALENTE; ** TRIVALENTE

A razão entre os cátions di e tri valentes nos HDLs (M^{2+}/M^{3+}) pode variar numa faixa de 1 a 8, o que corresponde a uma faixa de x (na fórmula geral) de $0,5 > x > 0,14$ ³⁵ e determina a densidade de carga na lamela do HDL, podendo ser responsável pelas propriedades do material. A redução nesta razão implica no aumento da densidade de carga na lamela, uma vez que cada cátion trivalente é responsável pela carga positiva. Esse aumento da densidade de carga resulta em um aumento na quantidade de ânion intercalado, sendo que, para cada cátion trivalente, deve ser intercalada uma quantidade equivalente de carga aniônica. Dessa maneira, uma das propriedades que a redução na densidade de carga na lamela proporciona é a capacidade de troca iônica.

De maneira contrária, o aumento da razão resulta na redução da densidade de carga e, conseqüentemente, na redução da quantidade de ânions intercalados. Nesse caso, os ânions podem estar suficientemente espaçados.^{26,30,33}

Praticamente não há limitação para a natureza dos ânions que podem compensar a carga positiva nas lamelas dos HDLs. Na literatura encontram-se vários exemplos dos ânions intercalados, tais como: ^{17,26} haletos (F^- ; Cl^- ; Br^- ; I^-); oxo-ânions não metálicos (BO_3^{3-} ; CO_3^{2-} ; NO_3^- ; $Si_2O_5^{2-}$; HPO_4^{2-} ; ClO_4^- ; SO_4^{2-} ; CrO_4^{2-} ; AsO_4^{3-} ; SeO_4^{2-} ; BrO_4^- ; etc.); polioxo-metalatos (VO_4^{3-} ; CrO_4^{2-} ; MnO_4^- ; $V_{10}O_{28}^{6-}$; $Cr_2O_7^{2-}$; $Mo_7O_{24}^{6-}$; $PW_{12}O_{40}^{3-}$; etc.); complexos aniônicos de metais de transição ($[Fe(CN)_6]^{3-}$; $[NiCl_4]^{2-}$; etc.); ânions orgânicos (alquil sulfatos, carboxilatos, porfirinas, polímeros aniônicos, etc.).

1.3.3 Métodos de síntese

Para a síntese dos HDLs, vários fatores devem ser levados em consideração, como, por exemplo, o grau de substituição dos cátions M^{2+} por M^{3+} , a natureza dos cátions, a natureza do ânion interlamelar, o pH de síntese e, em alguns casos, o controle da atmosfera. Além disso, para a obtenção de materiais mais cristalinos, devem ser controladas as concentrações das soluções, a velocidade de adição de uma solução sobre a outra, o grau de agitação, o pH final da suspensão obtida (para métodos a pH variável), o pH durante a agitação (para método a pH constante) e a temperatura da mistura (normalmente realizada na temperatura ambiente).³⁶

Existem vários métodos de síntese, que podem ser divididos em duas categorias: Os métodos de síntese direta: método sal-base ou co-precipitação;^{30,34,37} método sal-óxido; síntese hidrotérmica;³⁶ hidrólise induzida;³⁸ método sol-gel;^{39,40} preparação eletroquímica⁴¹ e os métodos de síntese indireta: método de troca aniônica simples;³⁴ troca aniônica por regeneração de material calcinado⁴² e troca aniônica usando fase dupla, com a formação de um sal entre os tensoativos.⁴³

Os métodos mais usuais serão discutidos a seguir.

1.3.3.1 Métodos de síntese direta:

O método de co-precipitação consiste, na co-precipitação a pH constante, onde uma solução contendo sais dos cátions é adicionada a uma solução contendo o ânion a ser intercalado. O pH durante a síntese é controlado e, mantido constante através da adição de uma solução alcalina, sob forte agitação à temperatura ambiente.

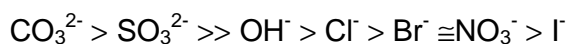
Método sal-óxido: esse método de síntese consiste na reação entre uma suspensão do óxido do metal divalente com uma solução do sal formado pelo cátion trivalente e o ânion a ser intercalado. Neste caso, quantidades constantes da solução do metal trivalente são adicionadas sobre uma suspensão do óxido do metal divalente. Essa adição é feita de maneira lenta de forma que se mantenha o pH constante.

A síntese hidrotérmica é um método de síntese direta bem menos utilizada, nesse método os dois cátions di e trivalentes são utilizados na forma de óxidos. Esses óxidos são suspensos em água onde se adiciona uma solução contendo o ácido cuja base conjugada se pretende intercalar. Em alguns casos, no lugar da solução de ácido, se utiliza o seu anidrido, sendo essas reações realizadas sempre sob alta pressão e temperatura.

1.3.3.2 Métodos de síntese indireta:

Os HDLs precursores utilizados nos métodos de síntese indireta são sintetizados por métodos de síntese direta.

A difusão dos ânions interlamelares é altamente favorável nos HDLs e possibilita a preparação de novos materiais por meios de reações de substituição. Esta substituição pode ser realizada de várias formas e envolve a capacidade dos ânions envolvidos para estabilizar a estrutura lamelar. A ordem de capacidade de estabilização dos ânions inorgânicos simples nas camadas dos HDLs foi descrita por Miyata:⁴⁴



O método de troca iônica em solução, consiste em utilizar um HDL precursor, geralmente contendo ânions interlamelares cloretos ou nitratos, que é colocado em contato com uma solução concentrada do ânion de interesse. Neste método, a eficiência de troca é bastante variada, pois o ânion substituinte deve apresentar maior capacidade de estabilização da lamela (maior tendência a ser intercalado) e/ou estar em maior proporção que o ânion do HDL precursor.

Existe também, o método de troca iônica em meio ácido: neste método, o HDL precursor, deve conter um ânion interlamelar capaz de sofrer ataque ácido. Assim, sobre uma suspensão contendo o HDL precursor, é adicionada uma solução de um ácido fraco cuja base conjugada se deseja intercalar. A reação, baseada no deslocamento do equilíbrio, ocorre porque o ânion precursor é protonado e “abandona” o espaço interlamelar, que passa a ser ocupado pela base conjugada do ácido utilizado, mantendo, assim, a eletroneutralidade do sistema.³⁵

O método de troca iônica por regeneração de um precursor calcinado: Este método é baseado em uma propriedade chamada “efeito memória” que alguns HDLs apresentam. O HDL contendo o ânion carbonato é geralmente utilizado como precursor, devido ao comportamento deste ânion durante a calcinação. A calcinação deve ser realizada numa temperatura adequada para decompor o ânion interlamelar em uma forma volátil e desidroxilar a matriz, formando um óxido misto. O material assim calcinado é então colocado em contato com uma solução do ânion a ser intercalado, que, por meio de hidrólise resulta na regeneração do HDL com a intercalação do ânion de interesse. Este método é limitado a HDLs com composições Mg-Al e Zn-Al, que são os únicos que apresentam o “efeito memória”.

1.3.4 Aplicações

A grande variedade de aplicações para esses compostos é devida às propriedades únicas desses materiais, onde entre as características principais destacam-se a alta área superficial (entre 100 e 300 m² g⁻¹) e a alta capacidade de troca aniônica (2-5 mmol g⁻¹). No campo de aplicações, tem-se o uso como catalisadores, suportes de catalisadores,^{45,46,47,48,49} como adsorventes e trocadores aniônicos, entre outras⁵⁰.

As interações físicas entre HDLs e polímeros, de uma maneira geral, podem ser interessantes para o desenvolvimento de compósitos e, ainda, como exemplo específico, para a obtenção de matrizes adequadas à liberação controlada de medicamentos.⁵¹ Salvo engano, não há na literatura exemplo do uso de biopolímeros para esta aplicação.

Recentemente, houve um aumento significativo da utilização de HDLs e esses materiais têm recebido grande atenção na área da saúde, sendo utilizados como materiais para a liberação controlada de fármacos. Tronto⁵² intercalou uma variedade de ânions de interesse farmacêutico, como o salicilato, citrato, glutamato e aspartato, usando duas metodologias de síntese, a co-precipitação (método direto) e troca aniônica de amostras intercaladas com um surfactante aniônico, o dodecilsulfato (método indireto).

Outros ânions derivados de moléculas de interesse biológico foram intercalados entre as lamelas dos hidróxidos duplos lamelares, como o ácido sórbico,⁵³ enzimas,^{54,55} porfirinas,^{44,45,46,48,56} vitaminas,⁵⁷ aminoácidos e peptídeos.⁵⁸

Muitas patentes foram depositadas nesta área, como exemplo, a aplicação farmacêutica de HDL de Mg-Al como excipientes^{59,60} na utilização como estabilizantes para drogas.^{61,62}

Os HDLs podem ser utilizados para a intercalação de drogas e a desintercalação delas para o preparo de uma formulação com liberação controlada. O ibuprofeno e o diclofenaco são drogas antiinflamatórias não-esteróides usadas no tratamento de osteoartrite e artrite reumática. Mas, seu uso é limitado devido aos efeitos colaterais ocasionados no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal. Esses problemas podem ser reduzidos por uma formulação que apresente uma taxa de liberação mais controlada. Por exemplo, Ambrogi⁶³ observou que os ânions ibuprofeno foram trocados por todos os ânions cloretos pertencentes ao HDL. Testes de dissolução mostraram que a liberação da droga mudou em relação à formulação comercial e em relação a uma mistura física de ibuprofeno e o HDL-cloreto. O medicamento diclofenaco também foi intercalado por vários métodos, sendo possível o uso de HDLs como matrizes para medicamentos anti-inflamatórios.^{64,65}

No pH estomacal (1,2) ocorre a destruição da estrutura do HDL liberando os ânions presentes no espaço interlamelar e consumindo ácido, essa característica resulta na propriedade antiácida dos HDLs, devido a sua basicidade. Quando ocorre a intercalação de medicamentos, que devem ser protegidos, do ataque ácido do

estômago, somente a presença das lamelas do HDL não é suficiente para que ocorra a proteção. Um exemplo está, na proteção do medicamento fenbufeno, que foi intercalado entre as lamelas de um HDL, e, esse composto de intercalação formado, foi recoberto com um polímero sintético, os autores utilizaram como material de revestimento, o polímero Eudragit® L 100 e o Eudragit® S 100, estes polímeros são copolímeros aniônicos de ácido metacrílico e metil metacrilato, respectivamente. Os resultados mostraram que o processo de recobrimento resultou em uma estrutura do tipo casca-caroço, onde o composto de intercalação é o caroço e o polímero é a casca. Esse material híbrido resultou em uma liberação mais controlada da droga nas condições que modelam a passagem do material através do trato gastrointestinal.⁵⁰

1.4 POLISSACARÍDEOS

São macromoléculas formadas por milhares de unidades monossacarídicas ligadas entre si por ligações glicosídicas, unidas em longas cadeias lineares ou ramificadas. Esses biopolímeros possuem duas funções biológicas principais, como forma armazenadora de combustível e como elementos estruturais.

Entre os polissacarídeos, têm destaque a celulose e o amido, que são produzidos em maior quantidade pelas plantas, onde exercem, respectivamente, função estrutural e de armazenamento, e as xiloglucanas, que são as responsáveis especialmente pela viscoelasticidade da parede celular.

1.4.1 Xiloglucanas

As xiloglucanas podem apresentar dupla característica, ou seja, função estrutural e de reserva, pois podem ser encontradas na parede celular e no endosperma de sementes.^{66,67,68}

Reis⁶⁹ demonstrou que as xiloglucanas se acumulam, nas sementes, nas paredes dos tecidos de cotilédones, protegidas por membranas finas, formando um compartimento de reserva fracamente associado sendo, portanto, extraídas facilmente com a água.

As xiloglucanas de parede possuem uma cadeia principal constituída por 1,4- β -D-glucose substituída em O-6 por unidades de α -D-xilose, as quais são substituídas em O-2 por β -D-galactose, e essas substituídas em O-2 por α -L-fucose.⁷⁰ As de reserva, conforme a Figura 4, não apresentam fucose nas cadeias laterais.

Um número relevante de artigos e patentes mostram a aplicação da xiloglucana como aditivo na indústria alimentícia, mas há poucos relatos sobre seu uso na área farmacêutica. Todavia, os poucos exemplos citados mostram um potencial desta espécie, para uma variedade de aplicações com numerosas vantagens comparadas com a única fonte comercial de xiloglucana, a extraída de sementes de tamarindo, e também com outros sistemas macromoleculares. Por exemplo, a capacidade de geleificação de todas as espécies de xiloglucana ocorre sem a adição de cátions, que é indispensável para algumas macromoléculas, como exemplo, o alginato e a goma gelana. A própria xiloglucana, dependendo da espécie de onde ela é extraída não é necessário um pré-tratamento com enzimas para um aumento de viscosidade.⁷¹ O tratamento com a enzima galactosidade é essencial para que ocorra a remoção das unidades de galactose, fazendo com que diminua a solubilidade da solução e assim, aumente a viscosidade do meio. Exemplos dessas aplicações serão discutidos a seguir:

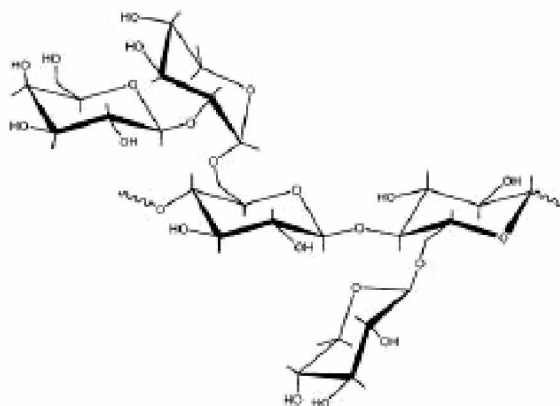


FIGURA 4 - ESTRUTURA PARCIAL DA XILOGLUCANA
 FONTE: COVIELLO (2007)⁷²

Miyazaki⁷¹ utilizou a xiloglucana extraída de sementes de tamarindo, a qual necessita tratamento enzimático, para a remoção das unidades de galactose. Em comparação com a goma gelana e o alginato, na administração oral do medicamento Cimetidine, os autores observaram que a xiloglucana foi o melhor sistema de aplicação, isso porque a geleificação não requer a presença de cátions, mas se deve a fatores como a massa molecular do polissacarídeo e a concentração em que foi realizado o experimento.

Os géis de xiloglucana possuem muitas vantagens na utilização como veículo em formulações para liberação controlada de medicamentos por não apresentarem toxicidade e pela formação de gel em baixa concentração, podendo ser utilizados na administração de medicamentos por vias orais, retais, ocular e nasal.⁷³

A liberação de dois medicamentos de ação antiinflamatória também foi avaliada com o auxílio de xiloglucana, onde os autores observaram o potencial dos géis formados *in situ* como veículo de liberação em ação per cutânea dos medicamentos, quando comparado a um polímero sintético, o Plurônico.⁷⁴ Géis de xiloglucana foram investigados para liberação ocular de pilocarpina⁷¹ e do timolol.⁷⁵

Os primeiros resultados com utilização de uma xiloglucana brasileira envolvendo interação com hidróxidos duplos lamelares mostraram que houve o recobrimento do material inorgânico pelo biopolímero, constituindo um sistema casca-caroço.⁷⁶

Devido à capacidade das xiloglucanas de formar soluções aquosas viscosas, propriedade essa que é importante nos processos de revestimento, estudos das características desses materiais podem ser efetuados por meio de medidas por reologia.

1.5 REOLOGIA

A reologia é o ramo da físico-química que estuda a deformação e o fluxo da matéria.⁷⁷

As características de deformação e escoamento de um dado material, isto é, suas propriedades reológicas, irão depender da massa molar, da possibilidade de formação de ligações inter-moleculares, da forma que a molécula adota em solução, de sua concentração, da temperatura em que são efetuadas as medidas e da intensidade da força aplicada sobre o material.^{75,78,79}

1.5.1 Definições

Issac Newton foi o primeiro a descrever o comportamento de fluxo de um líquido ideal ao relacionar $\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$, onde τ é a tensão de cisalhamento, $\dot{\gamma}$ é a taxa de cisalhamento e η é a viscosidade.

A tensão de cisalhamento é uma força aplicada tangencialmente sobre uma área, correspondente à interface entre a placa superior e o líquido abaixo, gerando um fluxo na camada líquida. A velocidade do fluxo pode ser mantida com uma força constante controlada pela resistência interna do líquido, a viscosidade.⁸⁰

A tensão do cisalhamento provoca um fluxo, cuja velocidade máxima se encontra na camada superior do líquido e diminui atravessando o corpo, como demonstra a Figura 5. No fluxo laminar, uma camada infinitamente fina de líquido desliza sobre a outra e esse gradiente de velocidade é denominado taxa de cisalhamento.

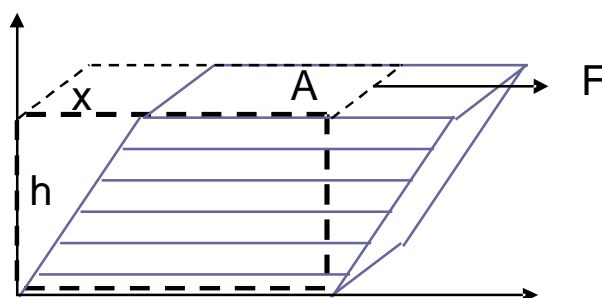
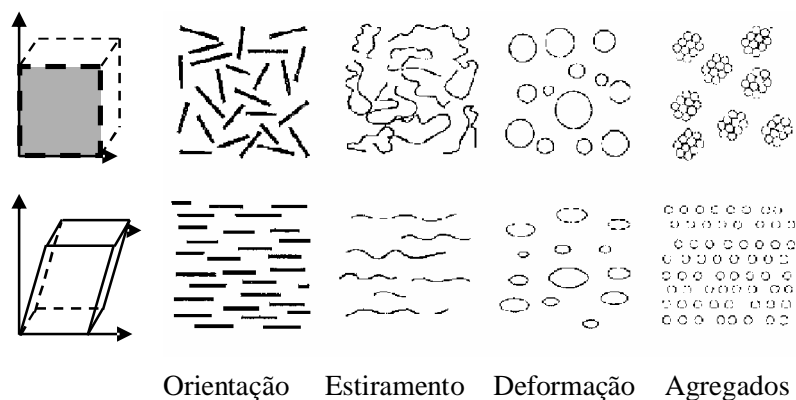


FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UM FLUXO ENTRE DUAS PLACAS PARALELAS

FONTE: SCRHAMM (2006)⁸⁰

NOTA: F – FORÇA APLICADA; A – ÁREA EM QUE É APLICADA A FORÇA; H – ALTURA; X – DESLOCAMENTO DO FLUXO

A viscosidade, portanto, pode ser expressa matematicamente ao dividir a tensão pela taxa de cisalhamento. Com o aumento da taxa de cisalhamento (Figura 6), partículas rígidas se orientam em direção ao fluxo. Nas moléculas poliméricas, os entrelaçamentos entre elas podem ser desfeitos e as moléculas se orientam em direção ao fluxo. Partículas esféricas podem ser deformadas para uma forma mais alongada e com o cisalhamento agregados podem ser quebrados.⁸⁰



Orientação Estiramento Deformação Agregados

FIGURA 6 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE LÍQUIDO EM REPOUSO (EM CIMA) E APÓS A APLICAÇÃO DE UMA TAXA DE CISALHAMENTO (À BAIXO)

FONTE: SCRHAMM (2006)⁸⁰

A viscosidade intrínseca de um polímero depende de sua massa molar e descreve a interação do soluto com o solvente, permitindo a análise da macromolécula isolada; uma vez que os polímeros são constituídos por uma mistura com diferentes massas moleculares, lhe conferindo a característica de polidispersão. Assim, é necessário analisar os efeitos viscosimétricos de soluções a diluição infinita. Nesse caso, as medidas de viscosidade geram a viscosidade intrínseca $[\eta]$ definida como apresentado na equação (1), onde $[\eta]$ é a viscosidade intrínseca, η_{sp} é a viscosidade específica e C é a concentração.⁷⁸

$$[\eta] = (\lim \eta_{sp} / C) \text{ C} \rightarrow 0 \quad (1)$$

Quanto ao efeito da concentração, a viscosidade aumenta rapidamente em sistema polímero-solvente, em virtude das interações moleculares e da formação de entrelaçamentos.⁸¹ Essas interações podem ser avaliadas através da constante de Huggins,⁸² sendo determinada matematicamente no gráfico da viscosidade reduzida *versus* concentração utilizando a equação (2), onde η_{sp} é a viscosidade específica, η_{sp} / C é a viscosidade reduzida, $[\eta]$ é a viscosidade intrínseca, K_h é a constante de Huggins e C é a concentração.

$$\eta_{sp} / C = [\eta] + K_h [\eta]^2 C \quad (2)$$

Segundo Huggins, a faixa para a determinação de um bom solvente, ou seja, onde se conclui apenas pela interação polímero solvente, deve conduzir a um valor entre 0,2 a 0,6⁸².

Os fluidos ainda podem ser classificados como líquidos newtonianos e não-newtonianos. Os newtonianos são aqueles em que a viscosidade não é afetada por mudanças da taxa de cisalhamento. Todos os outros fluidos que não apresentam esse comportamento são chamados de não-newtonianos. Os não-newtonianos podem ainda ser divididos em pseudoplásticos, onde a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento e sua estrutura é recuperada quando a taxa de cisalhamento retorna a zero, e dilatante, em que a viscosidade aumenta com o aumento da taxa de cisalhamento (Figura 7).

Em sistema oscilatório, as soluções de polissacarídeo possuem comportamento entre sólido ideal e líquido ideal e podem ser classificados de acordo com valores obtidos para os módulos elástico (comportamento de sólido) G' ou viscoso (comportamento de líquido) G'' .

Na reologia oscilatória pode-se medir o caráter sólido da amostra por meio do módulo G' . Quanto maior for o valor de G' , maior é o caráter sólido do gel.⁸³

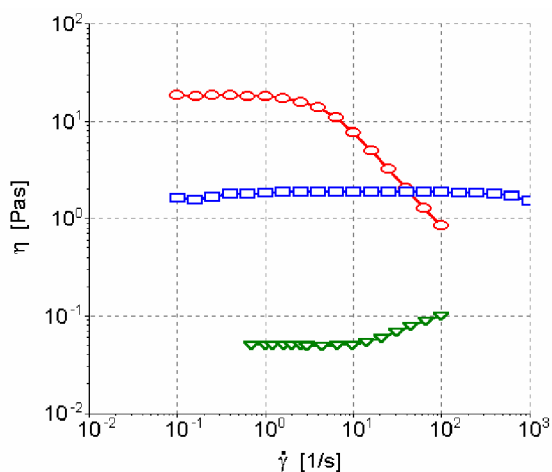


FIGURA 7 – COMPORTAMENTO DE FLUXO DE UM FLUÍDO. ◻ COMPORTAMENTO NEWTONIANO; ◉ COMPORTAMENTO PSEUDOPLÁSTICO E, ◴ COMPORTAMENTO DILATANTE
 FONTE: SCRHAMM (2006)⁸⁰

O Laboratório de Biopolímeros em colaboração ao Laboratório de Química do Estado Sólido, ambos pertencente a Universidade Federal do Paraná, são os pioneiros na intercalação de medicamentos de ação hipertensiva em hidróxidos duplos lamelares aqui no Brasil. Não há na literatura, a citação da aplicação da xiloglucana extraída de sementes de jatobá como material de revestimento, o que torna o estudo de liberação *in vitro*, dos sistemas formulados, inédito, tanto aqui no Brasil, como no mundo.

2 OBJETIVOS

Este trabalho teve por objetivo intercalar o medicamento anti-hipertensivo enalaprilato entre as lamelas de um hidróxido duplo lamelar e verificar a liberação controlada/prolongada do medicamento utilizando como veículo um polissacarídeo no processo de revestimento.

Para tal propósito as seguintes etapas foram estabelecidas:

- Síntese do HDL de fórmula genérica $Mg_{0,67}Al_{0,33}(OH)_2 \cdot (NO_3)_{0,33} \cdot nH_2O$.
- Caracterização do HDL por difração de raios-X em pó (XRPD), espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e análises térmicas (TG e CDTA).
- Intercalação do medicamento enalaprilato (Enal) entre as lamelas do HDL.
- Caracterização do composto de intercalação HDL-Enal por difração de raios-X, espectroscopia na região do infravermelho, análises térmicas (TG e CDTA) e análise elementar de carbono.
- Caracterização de soluções da xiloglucana por reologia (XG).
- Caracterização da estabilidade da XG frente à variação de pH por reologia.
- Obtenção do material híbrido HDL-Enal com XG em diferentes concentrações do polissacarídeo (5 g.L^{-1}) e (30 g.L^{-1}).
- Liberação *in vitro* do íon Enal a partir dos materiais híbridos (HDL-Enal-XG 5 e 30 g.L^{-1}) e do composto de intercalação (HDL-Enal).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

A xiloglucana foi extraída e caracterizada, a partir das sementes de *Hymenaea courbaril*, conhecida como jatobá. As sementes colhidas em Natal/RN foram adquiridas da Embrapa (Colombo).

O HDL foi sintetizado, utilizando como precursores sais de nitrato de alumínio e nitrato de magnésio (VETEC e ECIBRA, respectivamente).

O medicamento maleato de enalapril foi adquirido comercialmente (GERBRAS, 99% m/m) em farmácia de manipulação da região.

A água ultra pura foi obtida através de equipamento Millipore.

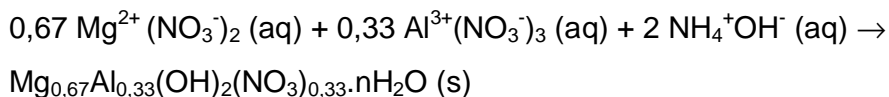
3.2 MÉTODOS

3.2.1 Extração da xiloglucana (XG) das sementes de *Hymenaea courbaril*

Sementes de *Hymenaea courbaril* (50 g) foram aquecidas em meio aquoso em microondas por 20 minutos para a inativação enzimática. Depois de descascadas e moídas foram submetidas à extração aquosa exaustiva, com auxílio de liquidificador, após extração a amostra foi filtrada e o resíduo foi submetido novamente ao processo de extração. Esse procedimento foi repetido por cinco vezes a 25°C. Todo o filtrado foi colocado em um mesmo recipiente e então, foi adicionado cloreto de sódio (NaCl) para neutralização de possíveis cargas oriundas da presença de proteínas, e o material foi purificado por centrifugação por 20 min a 60.000 g. O sobrenadante contendo o polissacarídeo foi precipitado com 2 volumes de etanol comercial. O precipitado, constituído pela XG, foi filtrado e seco a 25°C.

3.2.2 Síntese do HDL-NO₃

O HDL composto por Mg e Al na razão de 2:1 foi preparado pela mistura contendo 0,17 mol de nitrato de magnésio hexahidratado e 0,082 mol de nitrato de alumínio nonahidratado. Dissolveram-se os sais em 300mL de água ultra pura. A solução aquosa foi mantida sob fluxo de nitrogênio para minimizar a contaminação com o gás carbônico atmosférico, para que não houvesse intercalação do ânion carbonato. O pH foi ajustado para 9,0 com solução de hidróxido de amônio (37%). Deixou-se esse sistema em agitação por três dias⁸⁴ e foi realizada uma nova síntese, nas mesmas condições, deixando o material por seis dias em agitação, para comparação da cristalinidade em função do tempo de agitação. Após esse período, a solução foi lavada quatro vezes com água ultra pura e centrifugada por 10 minutos a 7000 g. O HDL depositado foi seco em estufa a vácuo. O líquido sobrenadante foi descartado. A reação de síntese proposta para o HDL-NO₃ é a seguinte:

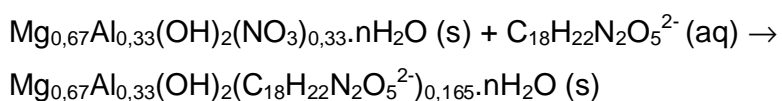


onde n H₂O é um número variável de moléculas de água de hidratação dos íons intercalados presentes na amostra.

3.2.3 Intercalação do ânion enalaprilato entre as lamelas do HDL denominado HDL-ENAL

A intercalação do ânion enalaprilato entre as lamelas do HDL foi realizada por troca iônica⁸⁵. O método de troca iônica foi escolhido devido à baixa solubilidade do maleato de enalapril em água (método da co-precipitação).

Em um recipiente adicionou-se 100 mL de álcool etílico e 1,7 g de maleato de enalapril (4,52 mmol), ajustou-se o pH da solução para 9,0 com NH_4OH e, por fim, foi adicionado 1,102 g de HDL- NO_3 (equivalente a 0,98 mmol de Al^{3+}). O sistema foi mantido em agitação e sob fluxo de N_2 por quatro dias. Após esse período, o composto de intercalação foi lavado quatro vezes com álcool etílico, centrifugado por 10 minutos a 7000 g e secado a temperatura ambiente. A fórmula do composto de intercalação esperado, uma vez que ocorra toda a substituição de ânions nitrato por ânions enalaprilato, é:



onde $n \text{ H}_2\text{O}$ é um número variável de moléculas de água de hidratação dos íons intercalados presentes na amostra.

3.2.4 Recobrimento do HDL-Enal com xiloglucana para testes de liberação *in vitro*

O composto de intercalação HDL-Enal ($1,41 \cdot 10^{-2} \text{g}$, 0,12 mol) foi misturado em uma solução de xiloglucana (5 e 30 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) (0,0155g em 3,1 mL e 0,5 mL de água ultra pura, respectivamente) por duas horas. A suspensão formada foi utilizada para os testes de liberação. A massa do composto de intercalação utilizado foi determinada para que a concentração de enalaprilato fosse de 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ e estivesse na faixa de quantificação da curva padrão.

3.3 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

3.3.1 Análises reológicas

As medidas reológicas, para a determinação da viscosidade intrínseca, foram realizadas em sistema não oscilatório em um reômetro HAAKE (RS600) com sensor C60/2º acoplado a um banho circulante HAAKE (DC30) e um dispositivo de termostatização CUT (Controle Universal de Temperatura), a 25°C.

Para a determinação das viscosidades reduzidas da XG em diferentes concentrações, foi utilizado como solvente a solução de KCl (0,1mol.L⁻¹), e os valores obtidos foram analisados pela equação de Huggins⁸¹ para a determinação da viscosidade intrínseca de cada amostra.

Para as curvas de viscosidade, as amostras de xiloglucana foram solubilizadas em água ultra pura, em concentrações de 5 g.L⁻¹ e 30 g.L⁻¹. Todas as análises foram realizadas em reômetro HAAKE RS600 (Figura 8) acoplado a um banho circulante HAAKE (DC30) e um dispositivo de termostatização CUT, ou foi utilizado outro reômetro, modelo RS1, também acoplado a um banho circulante HAAKE (DC30), mas na ausência do dispositivo de termostatização, na temperatura de 37°C, sensor C60/2º. No caso específico para a variação de pH foi efetuado no modo não-oscilatório a uma taxa de cisalhamento fixa em 60 s⁻¹.

3.3.2 Difração de raios-X

As análises de difração de raios-X foram realizadas em um difratômetro SHIMADZU XRD-6000, com radiação CuK α (λ = 0,15418 nm), operando a 40 kV e 30 mA, com uma velocidade de varredura de 1º min⁻¹ de 5 a 45 em 2 θ .

Para a realização das análises, após centrifugação da última lavagem do material, foi depositada uma pequena quantidade da amostra ainda úmida sobre uma placa de vidro. Essa permaneceu em repouso para evaporação lenta do solvente e as medidas foram realizadas a 25°C.

A comprovação da formação do HDL-NO₃ e da possível intercalação do ânion enalaprilato, se deu pelo cálculo das distâncias intreplanares basais, através da Lei de Bragg:

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (3)$$

onde:

n é a ordem de reflexão do pico, um número inteiro, λ é o comprimento de onda da radiação de raios-X (0,15418 nm), d é a distância basal em ângstrons e θ é o ângulo de Bragg.

3.3.3 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)

As análises de FTIR em pastilhas de KBr, na proporção de 1 mg de amostra para 100 mg de KBr, foram obtidas em espectrofotômetro Excalibur (modelo FTS-4000 BIO-RAD), equipado com “beamsplitter” de KBr. Os espectros foram obtidos na faixa entre 4000-400 cm^{-1} e média de 32 varreduras, usando ar como branco.

3.3.4 Análise térmica (TG / CDTA)

As medidas de análise térmica (termogravimétrica e análise térmica diferencial calculada) foram realizadas em um aparelho METTLER TOLEDO TGA/SDTA851^e, utilizando cadinhos de platina, as análises foram conduzidas sob fluxo de oxigênio (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) a uma taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}$ /min e faixa de temperatura de 25 a 700 $^{\circ}$ C.

3.3.5 Análise por microscopia eletrônica de transmissão (TEM)

As análises por microscopia eletrônica de transmissão (TEM) foram realizadas em um microscópio JEOL 1200EX-II, operando a 80 kV. As amostras foram preparadas adicionando 1 mg dos materiais a serem analisados (HDL-Enal e

HDL-Enal-XG) em 3 mL de água MiliQ, as quais foram submetidas a banho em ultra-som por 3 minutos. Uma gota dessa suspensão foi adicionada na tela de cobre com filme suporte de parlódio, deixado secar em temperatura ambiente para visualização das imagens.

3.3.6 Teste de liberação *in vitro*

O estudo de liberação *in vitro* foi realizado com auxílio de uma membrana de diálise. Um volume da suspensão do material híbrido HDL-Enal-XG foi adicionado em uma membrana de diálise, para evitar a interferência da XG, e o sistema colocado em 200 mL de solução tampão fosfato 0,2 mol.L⁻¹ pH 5,0. Em intervalos de tempo pré-determinados, foram retiradas alíquotas para quantificação do enalaprilato liberado em comprimento de onda de 215 nm, utilizando um espectrofotômetro UV-VIS BIOSPETRO SP-220. Os experimentos de liberação foram realizados em duplicata. A quantificação do medicamento foi realizada pela curva padrão na faixa de concentração de 2 a 20 µg.mL⁻¹.

Após verificar o melhor sistema em solução tampão pH 5,0, realizou-se uma simulação do trato gastrointestinal utilizando uma membrana de diálise para que não houvesse interferência do polissacarídeo no comprimento de onda analisado. O volume externo à membrana foi de 200 mL de ácido clorídrico 0,1 mol.L⁻¹, onde a amostra foi exposta ao ataque ácido por 2 horas. Após esse período, ao sistema foi incorporado 0,76 g de KH₂PO₄ e 1,53 g NaH₂PO₄ e o pH foi corrigido para 6,8 com quantidade suficiente de NaOH 1 mol.L⁻¹. Após 2 horas de experimento nessas condições, novamente o pH foi ajustado para 7,4 e mantido por mais 4 horas. A temperatura dos experimentos foi controlada em 37 °C. As retiradas de alíquotas e a análise foram efetuadas conforme descrito no parágrafo anterior.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A extração aquosa da XG seguida por purificação por centrifugação resultou em um rendimento 24% (m.m^{-1}) em relação à massa seca das sementes. Esse é considerado um bom resultado para polissacarídeos extraídos de sementes ao ser comparado com resultados da literatura. Por exemplo, Freitas⁸⁵ encontrou, uma porcentagem de 17% (m.m^{-1}) e essa diferença está associada além da purificação por centrifugação, também ao fato do autor realizar a ultrafiltração.

4.1 ANÁLISES REOLÓGICAS

A determinação da viscosidade intrínseca da xiloglucana foi realizada para a caracterização físico-química do polissacarídeo em relação ao seu volume hidrodinâmico. Na Tabela 4 encontram-se os valores de viscosidade absoluta (η_{abs}), viscosidade relativa (η_{rel}), viscosidade específica (η_{sp}) e viscosidade reduzida (η_{red}) para a XG, cujos resultados serviram para a determinação da viscosidade intrínseca. A Figura 8 mostra os valores da viscosidade reduzida da XG em função da concentração em solução de KCl $0,1\text{mol.L}^{-1}$. Pela extrapolação da reta até a concentração tendendo a zero, obteve uma viscosidade intrínseca de $786,7\text{ mL.g}^{-1}$.

TABELA 4 - VALORES DE VISCOSIDADE ABSOLUTA, RELATIVA, ESPECÍFICA E REDUZIDA APLICADOS PARA O CÁLCULO DA VISCOSIDADE INTRÍNSECA DA XILOGLUCANA

Concentração (mg.mL^{-1})	η_{abs} (mPas)	η_{rel}	η_{esp}	η_{red} (mL.g^{-1})
0,1	1,06	1,0816	0,0816	816,00
0,2	1,15	1,1734	0,1734	867,00
0,4	1,35	1,3776	0,3776	944,00
0,6	1,58	1,6122	0,6122	1020,30
0,8	1,83	1,8673	0,8673	1084,13
solvente	0,98			

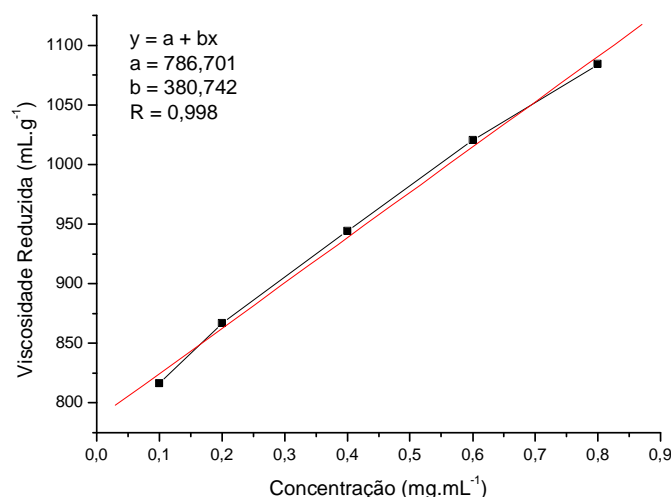


FIGURA 8 - VISCOSIDADE REDUZIDA DA XILOGLUCANA EXTRAÍDA DE SEMENTES DE *Hymenaea courbaril* EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO (0,1 A 0,8 g.L⁻¹) EM SOLUÇÃO DE KCl 0,1 Mol.L⁻¹

O valor de viscosidade intrínseca encontrado está próximo a 710 mL.g⁻¹ sugerido por Freitas⁸⁶. A diferença encontrada nesse estudo pode estar associada ao solvente utilizado para a realização das análises, pois estes autores utilizaram o nitrito de sódio na concentração de 0,1 mol.L⁻¹. Valores de viscosidade intrínseca de diferentes fontes de xiloglucana podem ser visualizadas na Tabela 5.

TABELA 5 - VALORES DE VISCOSIDADE INTRÍNSECA PARA DIFERENTES FONTES DE XILOGLUCANAS

Fonte de xiloglucana	Viscosidade Intrínseca (mL.g ⁻¹)	Solvente Utilizado
Foz do Chopin / PR ^a	740	Nitrito de sódio
Cuiabá / MT ^a	1054	Nitrito de sódio
Sinope / MT ^a	680	Nitrito de sódio
Natal / RN ^a	710	Nitrito de sódio
Fortaleza / CE ^a	886	Nitrito de sódio
Conceição de Almeida / BA ^a	522	Nitrito de sódio
Ribeirão Preto / SP ^b	359,8	Cloreto de potássio
Teodoro Sampaio / SP ^c	855	Água

Fonte: a, FREITAS (2005)⁸⁶; b, MARTIN (2003)⁸⁷; c, LIMA (1993)⁸⁸;

Essas diferenças mostram que o mesmo polissacarídeo pode ser extraído da mesma espécie, mas de localidades diferentes, onde haverá o fator clima, a umidade relativa do ar e o solo, que podem acarretar em mudanças nas propriedades físico-químicas dos polissacarídeos.

Para verificar a eficiência do solvente na determinação da viscosidade intrínseca, foi determinada a constante de Huggins. O valor encontrado foi de 0,6, o que indica uma baixa interação soluto-soluto, sendo, portanto, a solução aquosa contendo íons potássio na concentração de $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ considerada um bom solvente para a XG.

Para verificar a estabilidade da XG rente a variação de pH, foi realizada uma varredura de tempo, durante trinta minutos, na qual, foi verificado o valor da viscosidade do material em meio sem ajuste de pH, alcalino (12) e ácido (2) e os valores de viscosidade estão apresentados na Tabela 6. Os reogramas não foram apresentados, pois não houve mudança nos valores de viscosidade decorrente do tempo de análise (30 minutos).

TABELA 6 - VALORES DE VISCOSIDADE APARENTE PARA A XILOGLUCANA NA CONCENTRAÇÃO DE 5 g.L^{-1} E 30 g.L^{-1} A TAXA DE CISLHAMENTO DE 60 s^{-1} A 37°C

Concentração XG (g.L^{-1})	Valor de pH		
	2	Sem ajuste	12
5	12,5	25	19
30	2.600	5.361	3.600

Pode-se observar que o aumento da concentração faz com que ocorra um aumento do valor da viscosidade em todos os valores de pH, devido ao aumento da massa molecular do polissacarídeo. Sem o ajuste de pH, as ligações de hidrogênio favorecem a aproximação das hidroxilas pertencentes ao polissacarídeo ao meio aquoso e isso faz com que ocorra um maior valor de viscosidade, inclusive pelo arranjo aleatório das cadeias polissacarídicas. Isso não foi observado nas condições extremas de pH, pois ocorreu uma diminuição nos valores de viscosidade aparente, provavelmente pela orientação das moléculas no sentido do fluxo, quando sobre o polissacarídeo foi introduzida uma carga (positiva ou negativa).

As análises reológicas oscilatórias foram realizadas para verificar se nessa concentração ocorre a formação de solução viscoelástica, de gel ou se a solução de XG apresenta comportamento de líquido. Primeiramente, foram realizadas as varreduras de tensão de 0,1 a 100 Pa para frequências fixas de 0,05, 0,1, 1, 5 e 10 Hz (dados não mostrados). Os ensaios com diferentes frequências devem ser realizados, uma vez que a faixa de viscoelasticidade linear é dependente da frequência. Depois de determinada a faixa de linearidade, foi realizada a varredura de frequência, conforme os dados da Figura 9.

O perfil da Figura 9 mostrou que a xiloglucana, na concentração de 5 g.L⁻¹, possui comportamento de material líquido, pois os valores de G'' (comportamento de líquido; símbolos vermelhos) foram superiores aos valores de G' (comportamento de sólido; símbolos pretos) em todo o intervalo de frequência analisados. Tendo, em vista esse comportamento, buscou-se o aumento da concentração da XG para 30 g.L⁻¹, para tentar obter um sistema viscoelástico.

Ao aumentar a concentração da xiloglucana de 5 para 30 g.L⁻¹, foi possível verificar a formação de uma solução viscoelástica (Figura 10). A formação de um sistema viscoelástico foi caracterizada, porque em baixas frequências (até 0,7 Hz), o comportamento se manteve como de um líquido, mas, à medida que a frequência foi aumentada para 10Hz, houve o aparecimento de um maior caráter sólido, devido aos entrelaçamentos das cadeias tendendo a formar uma rede.

Se, em toda a faixa de tensão ou deformação analisada, o comportamento de sólido (G') fosse superior ao comportamento de líquido (G'') o sistema formado poderia ser um gel. Caso, o comportamento de líquido fosse superior ao comportamento de sólido em toda a faixa de tensão ou deformação analisada o sistema seria caracterizado como um líquido (como no caso da XG na concentração de 5 g.L⁻¹).

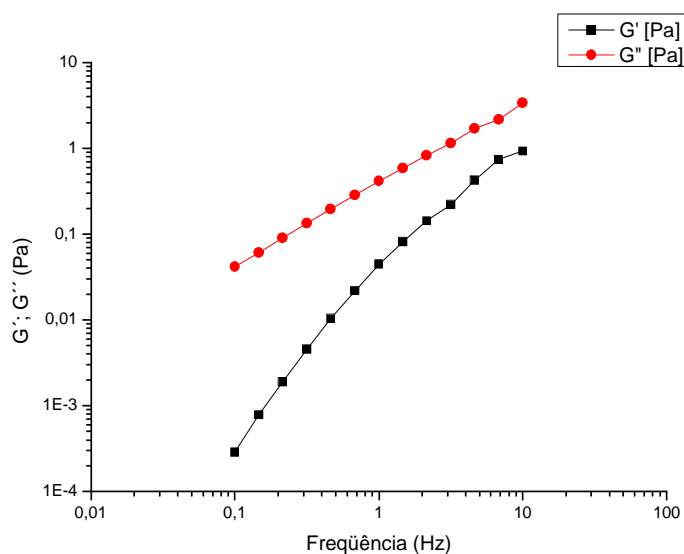


FIGURA 9 - MÓDULOS ELÁSTICO (G' , PRETO) E VISCOSO (G'' , VERMELHO) EM FUNÇÃO DA VARREDURA DE FREQUÊNCIA PARA A XILOGLUCANA (5 g.L^{-1} EM ÁGUA ULTRA PURA), A 37°C

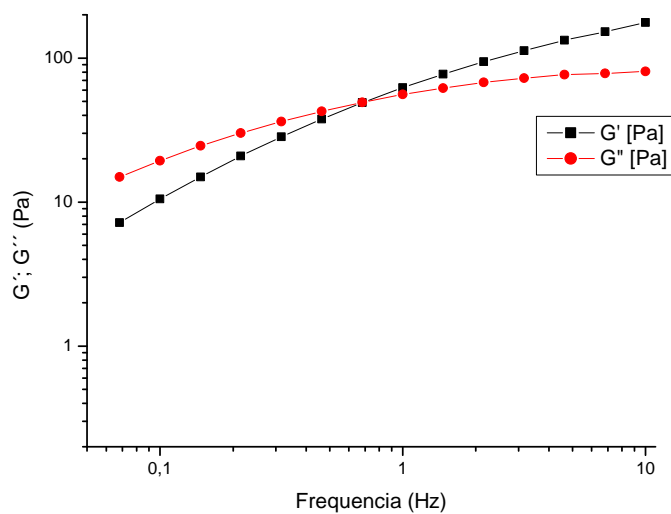


FIGURA 10 - MÓDULOS ELÁSTICO (G') E VISCOSO (G'') EM FUNÇÃO DA VARREDURA DE FREQUENCIA DA AMOSTRA DE XILOGLUCANA (30 g.L^{-1} EM ÁGUA ULTRA PURA), A 37°C

Empiricamente, Cox e Merz⁸⁹ descobriram que a viscosidade dinâmica, medida em função da taxa de cisalhamento, pode ser comparada diretamente com a viscosidade dinâmica complexa obtida em função da velocidade angular, para provar o comportamento sólido ou líquido da amostra.

Essa relação é válida para diversos polímeros fundidos e soluções poliméricas. Haverá comportamento de gel se a curva de viscosidade dinâmica complexa vs velocidade angular apresentar superior à curva de viscosidade dinâmica vs taxa de cisalhamento. Portanto, na Figura 11, comprova-se a formação de uma solução viscoelástica, pois os valores de viscosidade dinâmica são superiores aos valores de viscosidade dinâmica complexa em toda a faixa de análise para a solução de XG na concentração de 30 g.L⁻¹.

Dados da literatura mostram que quanto maior o valor de viscosidade do polissacarídeo melhor é o sistema de proteção do medicamento. Para XG extraídas de semente de tamarindo tem-se a necessidade da remoção de unidades de galactose presente na cadeia desse polissacarídeo, essas unidades fazem com que aumente a solubilidade do biopolímero com conseqüente diminuição da viscosidade. Para a remoção das unidades de galactose faz-se tratamento com a enzima galactosidase,^{71,72,73,74,75} esse tratamento não é necessário para a XG extraída de sementes de jatobá na concentração de 30 g.L⁻¹.

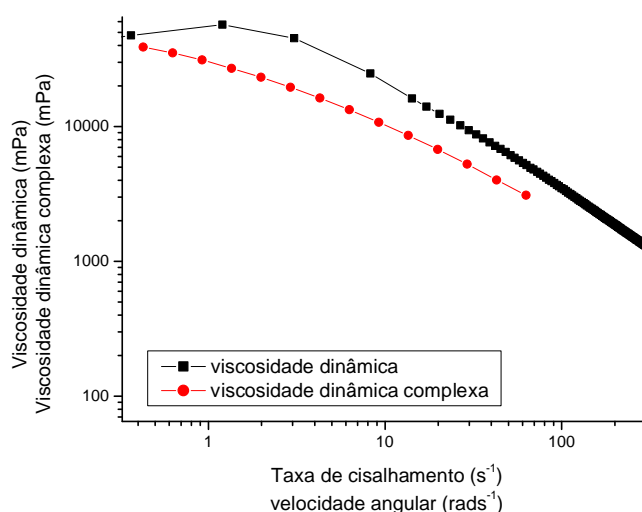


FIGURA 11 - GRÁFICO DE COX-MERZ DA XILOGLUCANA 30 g.L⁻¹ EM ÁGUA ULTRA PURA. (●) VISCOSIDADE DINÂMICA COMPLEXA (η) E (■) VISCOSIDADE DINÂMICA (η^*) EM FUNÇÃO DA TAXA DE CISALHAMENTO E DA VELOCIDADE ANGULAR, A 37°C

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO HDL-NO₃, HDL-ENAL E DO MATERIAL HÍBRIDO (HDL-ENAL-XG)

Uma vez fixado o sistema para o recobrimento do composto de intercalação (XG na concentração de 30 g.L⁻¹) realizou-se a síntese do HDL precursor. Uma maneira de caracterizar a formação de estruturas lamelares, é através da difração de raios-X, na literatura, encontram-se valores do espaçamento basal, para cada ânion intercalado, como pode ser visualizado na Tabela 7.

TABELA 7 - VALORES DE ESPAÇAMENTO BASAL PARA HDL CONTENDO DIFERENTES ÂNIONS INTERLAMELARES

Ânions interlamelares	Espaçamento basal (Å)
OH ⁻	7,55
CO ₃ ²⁻	7,65
F ⁻	7,66
Cl ⁻	7,86
Br ⁻	7,95
I ⁻	8,16
NO ₃ ⁻	8,79
SO ₄ ²⁻	8,58
ClO ₄ ⁻	9,20

FONTE: CAVANI (1991)³¹

O HDL contendo o ânion nitrato, preparado conforme método descrito na seção 4.2.2, apresentou um valor de pH final igual a 9,0. A Figura 12 mostra o difratograma de raios-X do HDL-NO₃ com variação no tempo de agitação do sistema. Após três dias (em vermelho), observa-se um alargamento da largura a meia altura das reflexões quando comparada com seis dias (em preto). Esse comportamento em relação ao alargamento é devido ao menor tamanho de partículas. Outra observação é a contaminação do HDL sintetizado com três dias de agitação, observa-se de um ombro na reflexão situada em 20° e o início de uma nova reflexão em aproximadamente 37°, provavelmente refere-se a contaminação de hidróxido de magnésio.

Essas observações não são verificadas para o HDL sintetizado com seis dias de agitação, portanto, para as etapas seguintes utilizou-se o HDL-NO₃ sintetizado com seis dias de agitação, pois apresenta uma melhor cristalinidade, uma vez que picos de difração mais agudos e mais intensos indicam cristalinidade mais alta e com partículas maiores.

O espaçamento basal do HDL-NO₃ foi calculado, de acordo com os procedimentos descritos no item 4.3.3, e ambos os HDLs sintetizados apresentaram uma distância basal de 8,9 Å, correspondente à somatória do diâmetro do íon nitrato de 4,1 Å, referente à intercalação de ânions nitrato, e da lamela da brucita, de 4,8 Å.¹⁷ O valor encontrado está próximo do sugerido pela literatura, que é de 8,79 Å para a intercalação do íon nitrato, podendo esse valor variar ligeiramente em função da composição da matriz.^{30,90}

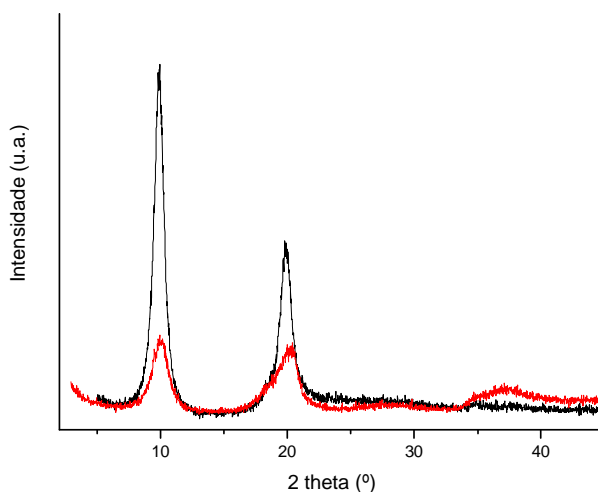


FIGURA 12 - DIFRATOGRAMAS DE RAIOS-X PARA AS AMOSTRAS DE HDL-NO₃, COM VARIAÇÃO NO TEMPO DE AGITAÇÃO: SEIS DIAS (PRETO) E TRÊS DIAS (VERMELHO).

Além da difração de raios-X, a análise por espectroscopia na região do infravermelho também mostrou uma síntese satisfatória do HDL-NO₃, como pode ser visualizado na Figura 13, em função do tempo de agitação, três e seis dias, respectivamente.

Ambos os espectros revelaram bandas intensas características da deformação axial de O-H pertencente as hidroxilas presentes na lamela, na região de 3500 cm^{-1} . Em 1383 cm^{-1} a banda é característica da vibração dos ânions nitrato⁹¹, na região de 1610 cm^{-1} tem-se a vibração das moléculas de água e em aproximadamente 470 cm^{-1} a deformação axial resultante da ligação entre os metais e o oxigênio. Isso indica que o tempo de agitação não interfere nos grupos funcionais que o HDL- NO_3 apresenta.

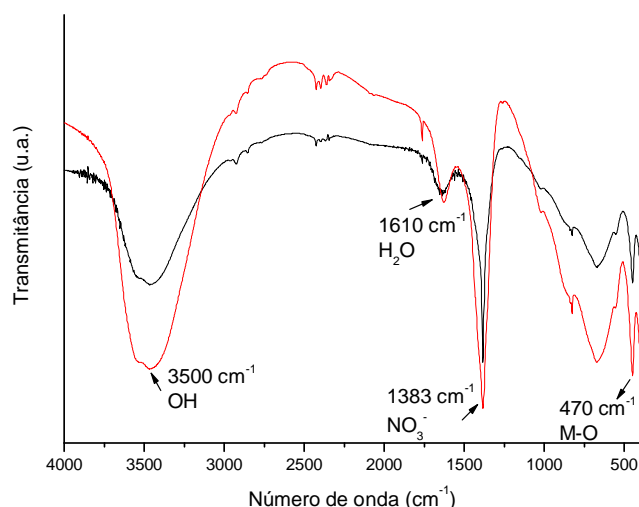


FIGURA 13 - ESPECTRO DE FTIR PARA A AMOSTRA DE HDL- NO_3 (VERMELHO) APÓS 3 DIAS DE AGITAÇÃO E (PRETO) SEIS DIAS DE AGITAÇÃO.

Uma vez comprovada a formação do HDL- NO_3 pelas análises de difração de raios-X e de espectroscopia na região do infravermelho, foi realizada uma troca iônica entre os ânions nitrato do HDL e os ânions enalaprilato. A Figura 14 mostra o difratograma de raios-X para o HDL- NO_3 , HDL-Enal e para o maleato de enalapril.

Observa-se que houve um deslocamento dos picos de difração para menores valores de 2θ , resultado de um aumento da distância basal, passando de $8,9\text{ Å}$, referente aos ânions nitrato (linha preta), para 13 Å , referente à intercalação do ânion enalaprilato (linha vermelha). Descontando a espessura da lamela da brucita ($4,8\text{ Å}^{17}$), o espaço ocupado pelo ânion enalaprilato é de $8,2\text{ Å}$. Não há relato

na literatura sobre a intercalação desse medicamento. Em azul, pode-se observar que o medicamento é um material cristalino, pois apresenta picos de difração bem definidos.

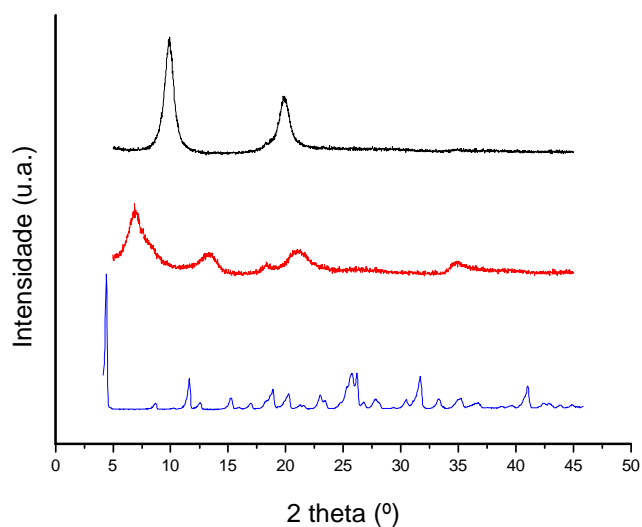


FIGURA 14 - DIFRATOGRAMAS DE RAIOS-X PARA AS AMOSTRAS DE HDL-NO₃ (PRETO) E HDL-ENALAPRIL (VERMELHO) E MALEATO DE ENALAPRIL (AZUL)

O espectro no infravermelho do maleato de enalapril utilizado como referência pode ser visualizado na Figura 15, a qual revela muitas bandas intensas e bem definidas devido a grande variedade de diferentes grupos funcionais que estão presentes na molécula, entre eles, tem-se a presença de amina secundária, anel aromático, metila, amida terciária, carboxilato e grupamento éster. As principais bandas que caracterizam o maleato de enalapril estão apresentadas na Tabela 8.

TABELA 8: ATRIBUIÇÃO DAS BANDAS OBSERVADAS NO ESPECTRO DE INFRAVERMELHO PARA O MALEATO DE ENALAPRIL

Correlação com a Figura 16	Número de onda (cm^{-1})	Deformação axial
1	3215	N-H da amina secundária
2	3025	C-H aromático
3	2979	C-H da metila
4	2929	C-H de metileno
5	1649	C-O da amida terciária
6	1574	Carboxilato presente no maleato
7	1493	Carboxilato presente no anel
8	1379	C-H presente na metila*
9	1230	C-C-O pertencente ao acetato
10	1192	C-C-O pertencente ao Ester

NOTA: * É DEVIDO A DEFORMAÇÃO ANGULAR

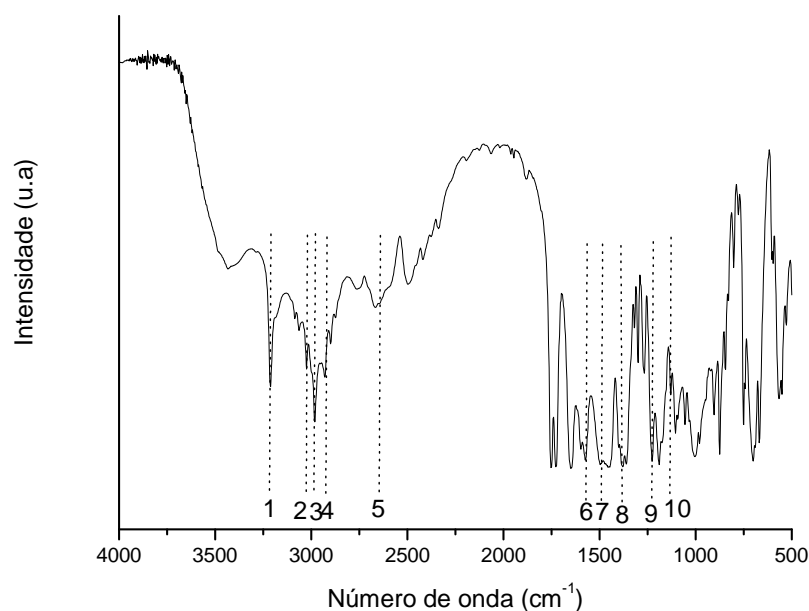


FIGURA 15 - ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DA AMOSTRA DE MALEATO DE ENALAPRIL

O espectro de infravermelho (Figura 16) mostra a possível intercalação do medicamento no composto de intercalação (azul), pois novas bandas são observadas em comparação ao HDL-NO₃ (vermelho), observa-se à sobreposição de muitas bandas o que dificulta a interpretação dos grupos funcionais, mas é possível caracterizar a deformação axial simétrica e assimétrica da carboxila em 1566 e 1310 cm⁻¹, respectivamente, o qual não é observado no HDL-NO₃. Pode-se verificar que a troca iônica dos ânions nitrato por enalaprilato não foi completa, pois ainda é observada a banda característica relativa ao íon nitrato em 1383 cm⁻¹.

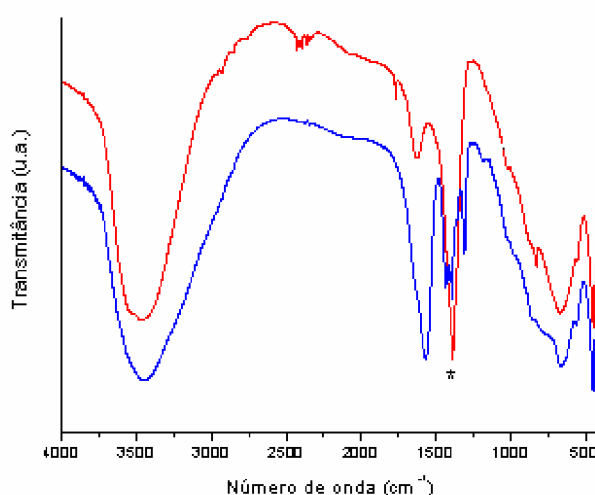


FIGURA 16 - ESPECTRO DE FTIR PARA A AMOSTRA DE HDL-NO₃ (VERMELHO) E HDL-ENAL (AZUL)

NOTA: * 1383 cm⁻¹ REFERENTE À DEFORMAÇÃO AXIAL DOS ÂNIONS NITRATO

A análise termogravimétrica foi necessária para quantificar a perda de água e a quantidade de cinzas resultante durante o processo e, com a utilização de cálculos estequiométricos, chegar até a fórmula molecular do composto. A análise termogravimétrica do HDL-NO₃ (Figura 17) mostrou uma perda de 19,17% referente à remoção de água adsorvida na superfície e das moléculas de água que estão presentes no ambiente interlamelar do HDL, entre 25 e 295°C, seguida por três picos endotérmicos em aproximadamente 91, 150 a 255°C. A perda de massa final (295-550°C) foi, principalmente, atribuída aos fenômenos endotérmicos de desidroxilação das lamelas do HDL e da liberação dos ânions nitrato (perda de 36,99%) com conseqüente formação de uma mistura dos óxidos (resíduo de 43,84%) MgO e Al₂O₃.

A fórmula molecular final foi satisfatória com a proposta inicial:
 $\text{Mg}_{0,67}\text{Al}_{0,33}(\text{OH})_2(\text{NO}_3)_{0,33} \cdot 1,07\text{H}_2\text{O}$.

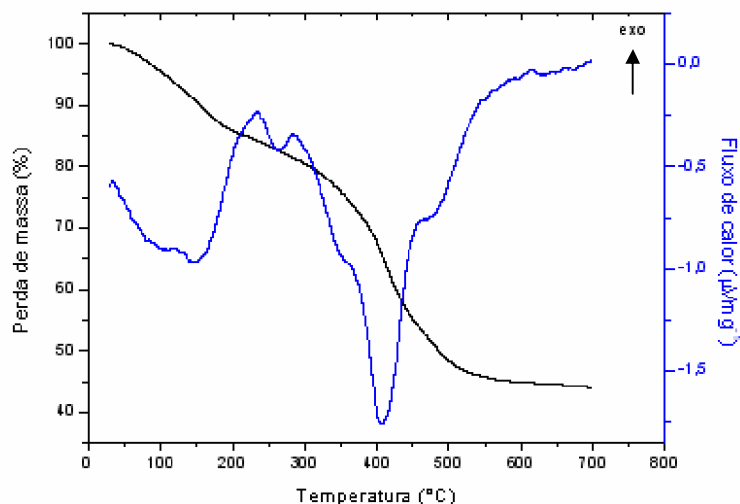


FIGURA 17 – ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (PRETO) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL CALCULADA (AZUL) PARA HDL-NO₃

Na decomposição do composto de intercalação HDL-Enal, dois picos endotérmicos distintos são observáveis na curva de CDTA presente na Figura 18. O primeiro observado em aproximadamente 90°C, foi atribuído à remoção de moléculas de água adsorvidas na superfície e o segundo, em aproximadamente 255°C, foi atribuído à remoção de moléculas de água que estão presentes entre as lamelas, nesta faixa de temperatura (25 a 255 °C) ocorreu uma perda de 25,09%. A perda de massa que ocorre na faixa de temperatura de 295-470°C corresponde a um pico exotérmico em aproximadamente 400°C, o qual é atribuído à combustão do enalapril intercalado, acompanhado pelo processo de desidroxilação e pela perda de ânions nitrato da lamela do HDL (perda de 33,62%). Finalmente, acima dessa temperatura, ocorre formação das cinzas contendo 41,29% de uma mistura de MgO e Al₂O₃.

A perda de massa do ânion enalaprilato no composto de intercalação HDL-Enal é maior do que foi observado pela análise de espectroscopia no UV e pela análise elementar (13,7 e 14,6%, respectivamente).

Essa diferença pode ser explicada por processos de desidroxilação e pela perda dos traços de ânions nitratos (mostrados ainda presentes na análise de infravermelho) que estavam incorporados. De posse dos dados acima, foi proposta a seguinte fórmula geral:

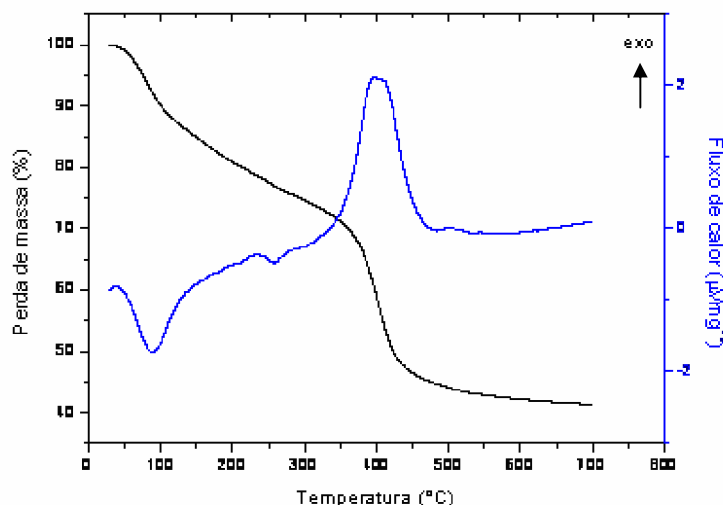
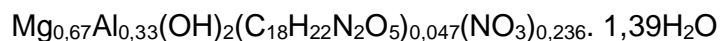


FIGURA 18 – ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (PRETO) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL CALCULADA (AZUL) PARA O COMPÓSITO HDL-ENAL

É possível visualizar, na Tabela 9, o teor de cinzas e de enalaprilato determinados experimentalmente, e em comparação aos cálculos teóricos. Comprova-se, portanto, a não intercalação de todos os ânions enalaprilato, o que pode ser explicado pela elevada densidade de carga positiva e ao tamanho desse ânion.

TABELA 9 - VALORES ENCONTRADOS PARA AS PERCENTAGENS DE ENALAPRILATO E CINZAS APARTIR DA DETERMINAÇÃO EXPERIMENTAL E TEÓRICA

	Valor experimental (% m/m) Análise elementar	Valor experimental (% m/m) Análise UV	Valor teórico (% m/m)
Enalaprilato	14,6	13,7	40,0
Cinzas	41,33*		44,12

NOTA: * DETERMINADO POR TG

A densidade de carga é calculada pelo valor de x presente na fórmula geral do HDL. O valor escolhido, de 0,33, apresenta uma densidade de carga intermediária, mas, de posse dos resultados obtidos, essa razão poderia ser aumentada para que houvesse uma diminuição da densidade de carga. Assim, a presença de ânions nitrato poderia ser eliminada sem alterar a quantidade de ânions enalaprilato intercalado. Para o teor de cinzas, o valor encontrado experimentalmente condiz com o esperado nos cálculos teóricos.

Com os resultados acima descritos e com auxílio do programa computacional HyperChem, fez-se uma simulação de como os ânions de enalaprilato poderiam estar arranjados entre as lamelas do HDL. Para isso, primeiramente, foi determinado o tamanho do ânion em três dimensões (Figura 19). Sabe-se pela análise de difração de raio-X que a distância pertencente à molécula de enalaprilato entre as lamelas do HDL é de 8,2 Å. A maneira ideal para que a molécula se organizasse com um tamanho de 8,2 Å é uma carboxila orientada para a lamela superior e a outra orientada para a lamela inferior. Outras formas de orientação foram testadas, mas não se obteve a mesma distância resultante da análise de difração de raios-X.

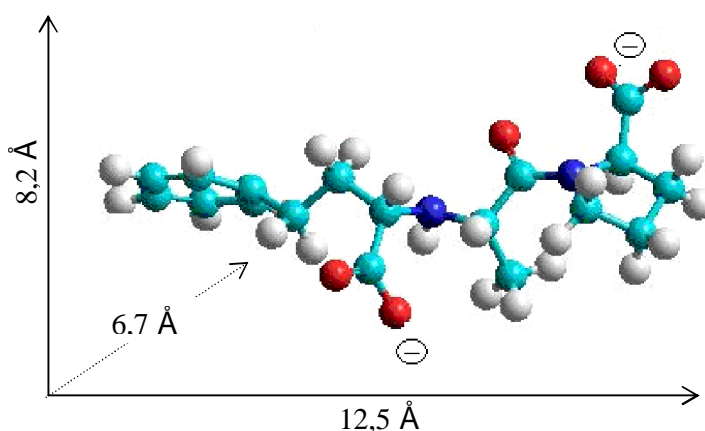


FIGURA 19 - TAMANHO MOLECULAR EM TRÊS DIMENSÕES DO ÂNION ENALAPRILATO

FONTE: O AUTOR (2008)

NOTA: ● ÁTOMOS DE CARBONO; ● ÁTOMOS DE OXIGÊNIO; ● ÁTOMOS DE NITROGÊNIO E ● ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO

Devido à densidade de carga positiva presente nas lamelas derivada da brucita, é possível a intercalação do medicamento através da desprotonação das carboxilas, durante a reação de troca iônica com os ânions nitrato. Uma ilustração dessa intercalação pode ser visualizada na Figura 20. As carboxilas desprotonadas estão orientadas para a densidade de carga positiva da lamela, que resulta nessa disposição espacial. Devido à alta densidade de carga positiva e ao tamanho do ânion enalaprilato, os ânions nitrato não foram totalmente retirados durante todo o processo de lavagem, pois estão neutralizando essa densidade de carga.

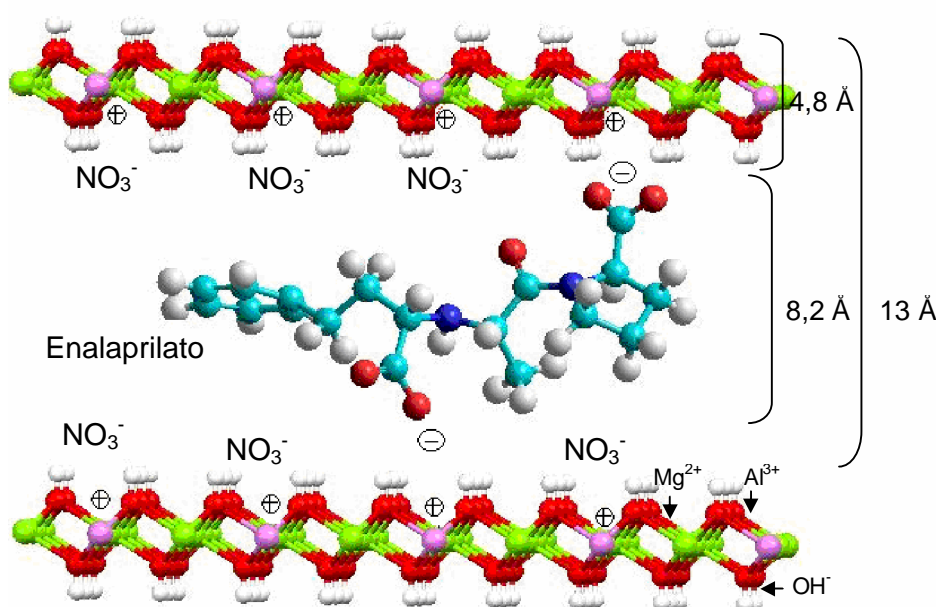


FIGURA 20 - ESTRUTURA PROPOSTA DO COMPÓSITO HDL-ENAL

FONTE: O AUTOR, (2008)

NOTA: - ÍONS MAGNÉSIO; - ÍONS ALUMÍNIO; - ÁTOMOS DE CARBONO; - ÁTOMOS DE OXIGÊNIO; - ÁTOMOS DE NITROGÊNIO E - ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO

Ao verificar na literatura⁵⁰ a aplicação dos HDLs na área da saúde, verificou-se que somente o HDL intercalado com medicamento na simulação da passagem pelo trato gastrointestinal não protege o medicamento do ataque ácido, por isso tem-se a necessidade de recobrir o compósito. E, nesse caso, os autores utilizaram o polímero sintético Eudragit® L100 e S100, derivadas de copolímeros aniônicos de ácido metacrílico e metil metacrilato. Em nosso trabalho utilizamos como modelo de polímero natural a xiloglucana para atuar como veículo de recobrimento.

A xiloglucana foi escolhida por ser uma fonte promissora na área da saúde, como excipiente, e, de acordo com os resultados mostrados pelas análises reológicas, ela poderia atuar como material de revestimento, especialmente devido à resistência de sua estrutura química ao ataque ácido. Sabe-se que sua fonte de origem, a árvore de jatobá, está presente em quase todo o território brasileiro e a quantidade de xiloglucana extraída de suas sementes é satisfatória. O custo dessa extração é relativamente baixo, não implica em equipamentos sofisticados, não é necessária a utilização de enzimas para a obtenção de uma amostra com propriedades viscoelásticas e, também, não há necessidade de modificações na estrutura desse polissacarídeo.

A análise por microscopia eletrônica de transmissão (TEM) foi efetuada para confirmar o recobrimento do composto de intercalação com a xiloglucana a 5 g.L^{-1} e 30 g.L^{-1} . As Figuras 21A e 21B mostram a visão lateral dos cristais de HDL-Enal, na forma de lamelas, como esperado para um composto lamelar. Nas Figuras 22A e 22B, têm-se as imagens do compósito híbrido obtido pelo recobrimento desses cristais com a xiloglucana a 5 g.L^{-1} .

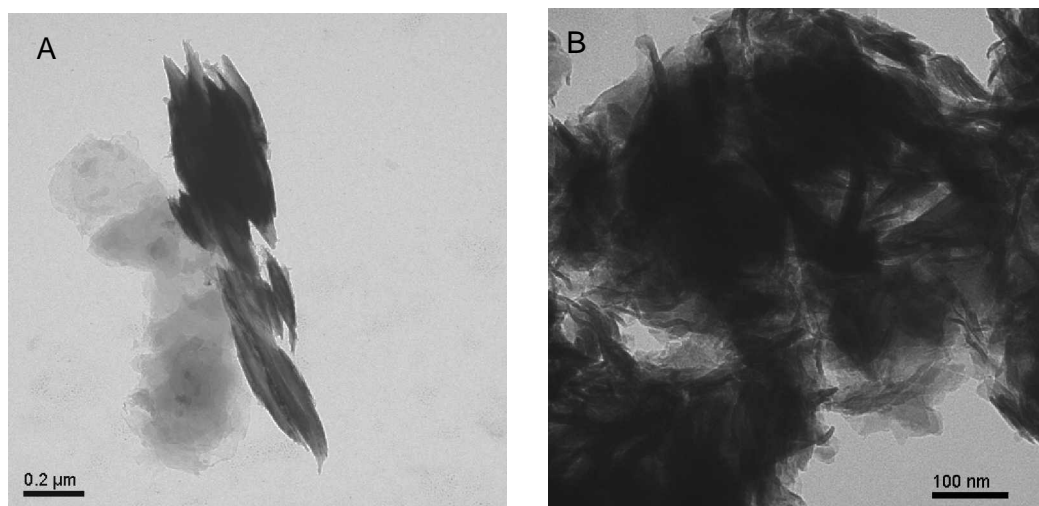


FIGURA 21 – MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO DA AMOSTRA DO COMPOSTO DE INTERCALAÇÃO HDL-ENAL. AUMENTO DE 80.000 VEZES (A) E 200.000 VEZES (B)

Assim, pode-se observar principalmente na Figura 22A, que o caroço (contendo HDL-enal) apresenta coloração escura, e a casca (xiloglucana) apresenta coloração clara. Esse contraste de coloração está relacionado com a menor densidade de carga eletrônica no polímero.

Na literatura, Li⁵¹ também observou a formação de estruturas do tipo casca-carço em sistema contendo HDL-fenbufeno e o polímero sintético Eudragit®. Na Figura 22B, pode ser observado que nem todas as partículas estão recobertas, mas ocorre a agregação do material polimérico com a distribuição não homogênea das partículas de HDL-Enal. Para o material híbrido HDL-Enal-XG 30 g.L⁻¹, observa-se na Figura 23A a massa polimérica com a distribuição não homogênea das partículas do composto de intercalação. Em outra região, pode-se observar a formação de partículas esféricas com a distribuição não homogênea dos cristais do composto de intercalação. Tentativas para melhorar a distribuição das partículas do composto de intercalação na matriz polimérica ainda não foram realizadas, mas entre os métodos pode-se citar a utilização de *spray drier* na secagem do material.

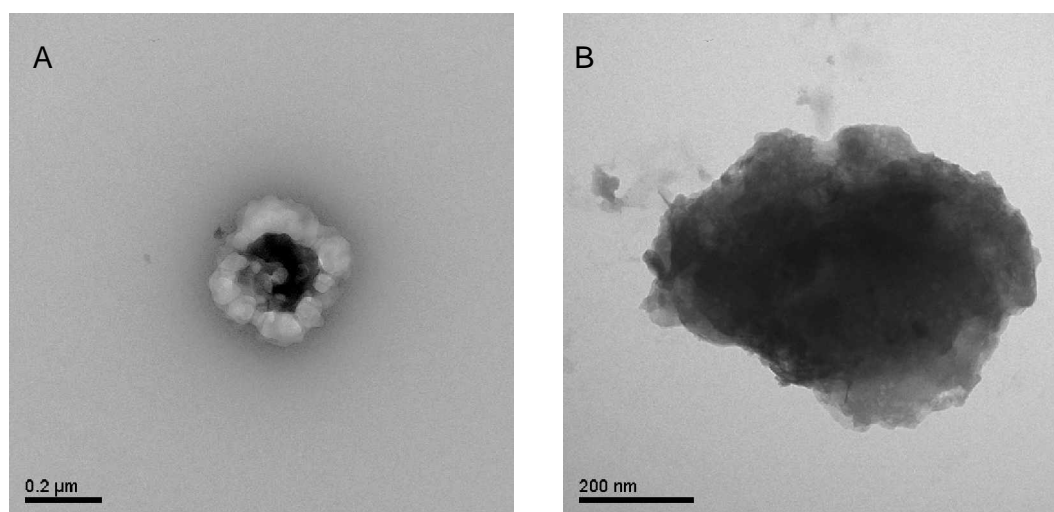


FIGURA 22 – MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO DA AMOSTRA DO COMPÓSITO HÍBRIDO HDL-ENAL-XG 5G.L⁻¹. AUMENTO DE 100.000 VEZES (A) E 150.000 VEZES.

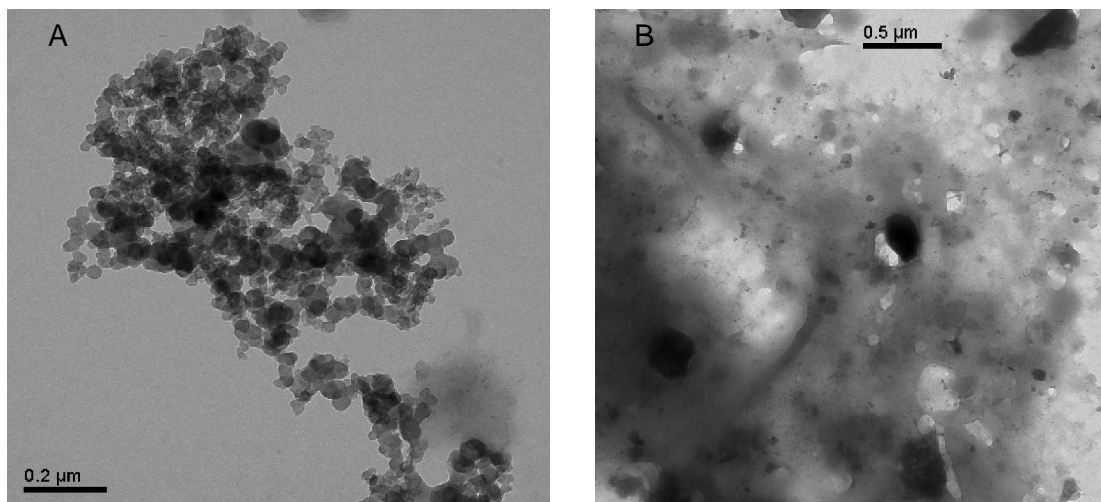


FIGURA 23 – MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO DA AMOSTRA DO COMPÓSITO HÍBRIDO HDL-ENAL-XG 30g.L⁻¹. AUMENTO DE 100.000 VEZES (A) E 40.000 VEZES (B).

Como não foi obtido um resultado satisfatório no processo de secagem do material empregado até então, os estudos de liberação *in vitro* foram realizados utilizando o material em suspensão. Para cada ensaio, um novo material híbrido foi formado, como descrito no item 4.2.4.

4.3 ESTUDO *IN VITRO* DA LIBERAÇÃO DE ENALAPRILATO

A importância da xiloglucana em duas concentrações (5 e 30 g.L⁻¹) como material para o recobrimento do composto de intercalação, e/ou na liberação controlada do medicamento enalaprilato, em solução tampão de fosfato (0,2 mol.L⁻¹ pH 5,0), pode ser visualizada na Figura 24.

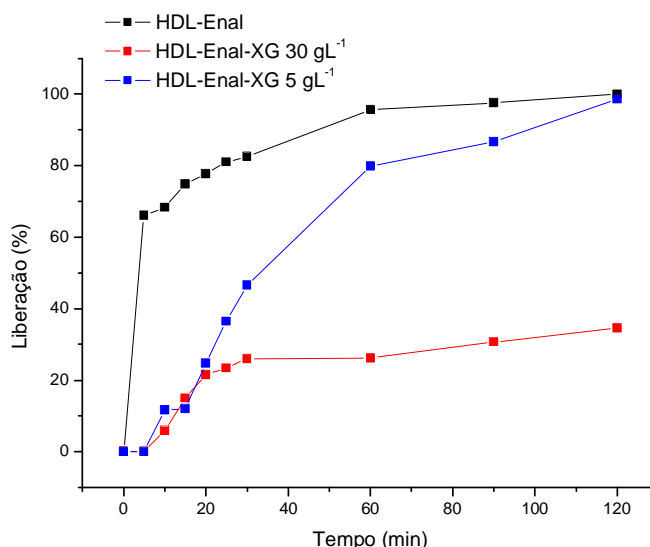


FIGURA 24 - TAXA DE LIBERAÇÃO DO ENALAPRILATO NOS COMPOSTOS: HDL-ENAL (PRETO), HDL-ENAL RECOBERTO COM XG 5 g.L⁻¹ (AZUL) E HDL-ENAL RECOBERTO COM XG 30 g.L⁻¹ (VERMELHO), EM TAMPÃO FOSFATO pH 5

Nessa condição de pH, pode ser observado que, em duas horas de análise, 100% do medicamento foi liberado para o sistema HDL-Enal e para o sistema HDL-Enal recoberto com 5 g.L⁻¹ de xiloglucana. Mas, com o aumento da concentração de xiloglucana para 30 g.L⁻¹, houve uma liberação de apenas 35% do enalaprilato. Na ausência de XG, em apenas cinco minutos de análise, 65% do enalaprilato foi liberado (HDL-Enal), e efeito esse que pode estar relacionado com a dissolução dos cristais de HDL na condição ácida e essa dissolução também pode ocorrer na presença de xiloglucana na concentração de 5 g.L⁻¹ e 30 g.L⁻¹, porém, de forma mais lenta.

Na concentração de xiloglucana a 30 g.L⁻¹, houve uma proteção de 65% do medicamento. A partir desses dados, foi realizada uma análise simulando a passagem do trato gastrointestinal, iniciando o teste *in vitro* em HCl 0,1 mol.L⁻¹ por duas horas, tampão fosfato pH 6,8 (2 horas) e, finalmente, em solução tampão fosfato pH 7,4 (4 horas). Os perfis da liberação podem ser visualizados na Figura 25.

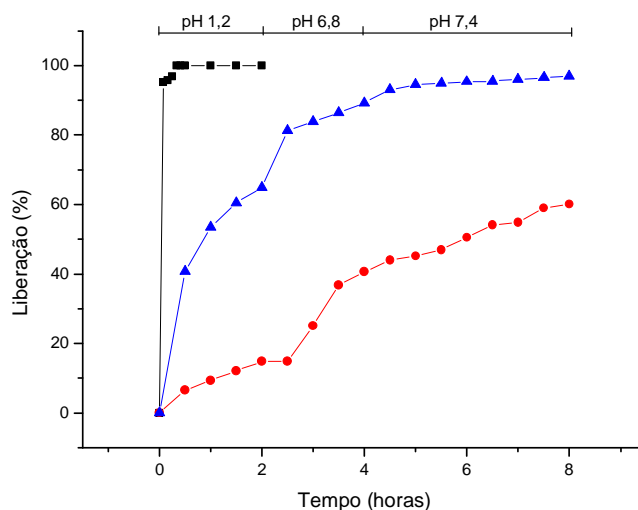


FIGURA 25 - TAXA DE LIBERAÇÃO DO ENALAPRILATO NOS COMPÓSITOS: HDL-ENAL (PRETO), HDL-ENAL RECOBERTO COM XG 30 g.L⁻¹ (VERMELHO) E ENAL COM XG 30 g.L⁻¹ (AZUL), NAS DIFERENTES CONDIÇÕES DE pH

Ao simular a passagem do trato gastrointestinal, observa-se a dissolução do HDL e a completa liberação do enalaprilato em um rápido intervalo de tempo (Figura 25 em preto). Na ausência do material inorgânico, somente a xiloglucana não consegue proteger o fármaco do ataque ácido, uma vez que, em duas horas de ensaio, mais de 60% do fármaco foi liberado. Quando recoberto com um gel viscoelástico de XG (30 g.L⁻¹), esse polissacarídeo libera 14% do medicamento após duas horas em pH ácido; 41% após duas horas em pH 6,8; e 60% após 4 horas em pH 7,4. Portanto, para ocorrer uma liberação lenta do enalaprilato, o medicamento deve estar intercalado entre as lamelas do HDL e recoberto com a XG em uma concentração de 30 g.L⁻¹. Na cinética de liberação pode estar ocorrendo primeiramente à dissolução do polissacarídeo no sistema gastrointestinal e conseqüente processo de dissolução e/ou difusão do medicamento entre as lamelas do HDL, para que ocorra a exposição do enalaprilato.

5 CONCLUSÃO

O desenvolvimento dessa dissertação teve por objetivo uma liberação prolongada do medicamento enalaprilato por meio da simulação da passagem pelo trato gastrointestinal. Esse objetivo, foi alcançado pelo desenvolvimento do sistema híbrido, constituído pela intercalação do enalaprilato entre as lamelas de um hidróxido duplo lamelar e pelo seu recobrimento com uma xiloglucana na concentração de 30 g.L^{-1} que, no final de 8 horas de ensaio, ainda consegue proteger aproximadamente 40% do medicamento.

Salvo engano, somos o único grupo no Brasil a desenvolver esse sistema híbrido relacionado com testes de liberação *in vitro*, o que resulta em um trabalho inédito, mas, é natural que haja ainda algumas dúvidas que poderão vir a ser esclarecidas com a execução de trabalhos futuros.

PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS:

- Diminuição da densidade de carga do HDL que poderá a vir reduzir o teor de íons nitrato presente no composto de intercalação;
- Testes de liberação do Enal utilizando um sistema dissolutor que poderá ser efetuado na UNIVALI em colaboração com o professor Dr. Rilton Alves. de Freitas;
- Testes de recobrimento do compósito HDL-Enal com a XG a 30 g.L^{-1} após o composto de intercalação ser submetido a tratamento por ultra-som;
- Testes de melhoria da distribuição do compósito híbrido sob tensão de cisalhamento;
- Determinação de ângulo de contato dos materiais híbridos.

REFERÊNCIAS

- ¹ OIGMAN, W. Bases hemodinâmicas da hipertensão arterial. **Arc. bras. Cardiol.**, v. 49, p. 303, 1987.
- ² **Sexto relatório internacional do comitê nacional sobre prevenção, detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial.** Bethesda: NHLBI (Institutos Nacionais de Saúde Norte-Americanos), p. 3, 1997.
- ³ SOUZA, A.L.L. **Prevalência da hipertensão arterial referida, percepção de sua origem e formas de controle em área da metropolitana São Paulo.** Tese de Doutorado, Faculdade de Saúde da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
- ⁴ CONSENSO BRASILEIRO DE PRESSÃO ARTERIAL, III. 1998. Campos do Jordão. **Rev. Bras. Clin. Terap.** Campos do Jordão. São Paulo, v. 24, p. 231, 1998.
- ⁵ BORENSTEIN, M. *et al.* **Manual da Hipertensão.** Florianópolis, Imprensa Universitária, 60 p., 1990.
- ⁶ RABELO, S. S. **A ludoterapia como incentivo às competências para o autocuidado do cliente diabético.** Dissertação de mestrado com ênfase em Assistência de Enfermagem. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 1999.
- ⁷ AFIUNE NETO, A. A. *et al.* Tabagismo e doenças cardiovasculares. In: PORTO, C. C. **Doenças do coração: Prevenção e Tratamento.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 133, 1998.
- ⁸ RIBEIRO, A. B. **Hipertensão Arterial,** Rio de Janeiro: Marques Saraiva, 1998.
- ⁹ DUNCAN, B.; SCHMIDT, M.; GIUGLIANI, E.R.J. **Medicina ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária.** 3ª reimpressão. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 495, 1992.
- ¹⁰ SOUZA, J.J.G; **Hipertensão arterial referida e uso de anti-hipertensivos em adultos na cidade de São Paulo, 2003 um estudo de base populacional.** Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, 2006.
- ¹¹ CHOBANIAN, A.V. *et al.*, Seventh report on the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: JNC-7-Complete Report. **Hypertension**, v. 42, p. 1206, 2003.

-
- ¹² FEITOSA, G.S. O comportamento do sistema renina-angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva. **Rev. Bras. Hipertens**, v.8, p. 425, 2001
- ¹³ PORTAL FARMÁCIA. Disponível em: <<http://www.portalfarmacia.com.br/farmacia/principal/conteudo.asp?id=72>>. Acesso em 15/02/2008.
- ¹⁴ ANSWER.COM. Disponível em: <<http://www.answers.com>> Acesso em 11/03/2008.
- ¹⁵ IP, D.P.; BRENNER, G.S.; **Anal. Profiles Drug Subst.**, In: K. Florey (Ed.), London: Academic Press, v. 19, 1987.
- ¹⁶ SOUZA, P. de S. **Tecnologia de argilas**, aplicada as argilas brasileiras, v. I, São Paulo, Editora Edgard Blucher Ltda, 1975.
- ¹⁷ BRINDLEY, W.; ORTON, E. The world of clays and mineral clays. **Memorial Lecture, Ceramic. Bull.** v. 52, f. 12, p. 892, 1973.
- ¹⁸ WYPYCH, F.; SATYANARAYA, K.G., **Clay Surfaces** – Fundamentals and applications, Elsevier, 236 p., 2004.
- ¹⁹ KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3rd Ed. Washington DC, American Pharmaceutical Association, 665 p., 2000.
- ²⁰ CARRETERO, M.I. Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review **Appl. Clay Sci.**, v. 21, p. 155, 2002.
- ²¹ HOYO, D.C. Layered double hydroxides and human health: An overview. **Appl. Clay Sci.**, v. 36, p. 103, 2007.
- ²² WEINER, M.L., KOTKOSKIE, L.S. Excipient Toxicity and Safety, **Series Drug and Pharmaceutical Sciences**. New York: Marcel Dekker Inc., p. 78, 1999.
- ²³ INACTIVE INGREDIENT GUIDE, **Food and Drug Administration**. Division of Drug Information Resources, center for drug evaluation and researcher. US. Rockville, 1999
- ²⁴ GIBSON, M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. **CRC Press**. Florida, p. 335, 2001.

-
- ²⁵ LIEBERMAN, H. **Pharmaceutical Dosage Forms**. New York: Marcel Dekker, Inc., p. 286, 1998.
- ²⁶ MARTIN, K.J.; PINNAVAIA, T.J. Layered double hydroxides as supported anionic reagents. Halide-ion reactivity in zinc chromium hexahydroxide halide hydrates $[\text{Zn}_2\text{Cr}(\text{OH})_6\text{X} \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ (X=Cl, I). **J. Am. Chem. Soc.**, v.108, p.541, 1986.
- ²⁷ CREPALDI, E.L.; VALIM, J.B. Hidróxidos duplos lamelares: Síntese, Estrutura, Propriedades e Aplicações, **Química Nova**. v. 21(3), p.300, 1998.
- ²⁸ GUIMARAES, J.L.; et al. Covalent grafting of ethylene glycol into the Zn-Al- CO_3 layered double hydroxide. **Journal of Colloid and Interface Science**. v.227 (2), p.445, 2000.
- ²⁹ FEITKNECHT, W. Zur Kenntnis der Doppelhydroxyde und basischen Doppelsalze III. Über Magnesium-Aluminiumdoppelhydroxyd, **Helvetica Chimica Acta**. v. 25, p. 131, 1942
- ³⁰ MARANGONI, R., **Imobilização de nanopartículas de ferro em óxidos isolantes e semicondutores**. Dissertação de Mestrado, área de concentração: Química Inorgânica. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Química, Paraná, 2005.
- ³¹ CAVANI, F.; TRIFIRO, F.; VACCARI, A.; Hydrotalcite-type anionic clays: preparation, properties and applications. **Catal. Today**. v.11, p.173, 1991.
- ³² INTISSAN, M.; *et al.*, Trivalent Cation Substitution Effect into Layered Double Hydroxides $\text{Co}_2\text{Fe}_y\text{Al}_{1-y}(\text{OH})_6\text{Cl} \cdot n\text{H}_2\text{O}$: Study of the Local Order: Ionic Conductivity and Magnetic Properties ; **J. Solid State Chem.**, v. 167, p. 508, 2002.
- ³³ MORPUGO, S.; JACONO, M.L.; PORTA, P.; Copper–Zinc–Cobalt–Aluminium–Chromium Hydroxycarbonates and Mixed Oxides. **J. Solid State Chem**. v. 122, p. 324, 1996.
- ³⁴ CARDOSO, P.L.; **Estudo da Aplicação de Hidróxidos Duplos Lamelares na Remoção e Liberação lenta de pesticidas**. Tese de Doutorado, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Área de concentração: Química, São Paulo, 2006.
- ³⁵ ROY, A. de; *et al.*, Anionic Clays: Trends in Pillaring Chemistry; Ocelli, M.L. and Robson, H.E.; **Synthesis of Microporous Materials**, 1 ed., New York, Van Nostrand Reinhold, v. 2, c. 7, p. 108, 1992.

-
- ³⁶ TRONTO, J. **Síntese, caracterização e estudo das propriedades de hidróxidos duplos lamelares intercalados com polímeros condutores**. Tese de doutorado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2006.
- ³⁷ REICHLE, W.T. Synthesis of anionic clay minerals (mixed metal hydroxides, hydrotalcite). **Solid State Ionics**, v. 22, p. 135, 1986.
- ³⁸ TAYLOR, R.M.; The rapid formation of crystalline double hydroxy salts and other compounds by controlled hydrolysis. **Clay Minerals**. v. 19, p. 591, 1984.
- ³⁹ LOPEZ, T.; *et al.*, Synthesis and Characterization of Sol-Gel Hydrotalcites. Structure and Texture. **Langmuir**, v. 12, p. 189, 1996.
- ⁴⁰ WANG, J.A.; *et al.*, Cationic and Anionic Vacancies in the Crystalline Phases of Sol-Gel Magnesia-Alumina Catalysts. **Chemistry of Materials**. v. 11, p. 308, 1999.
- ⁴¹ INDIRA, L.; DIXIT, M.; KAMATA, P.V. Electrosynthesis of layered double hydroxides of nickel with trivalent cations. *Journal of Power Sources*. v. 52, p. 93, 1994.
- ⁴² KOOLI, F.; *et al.*, Rehydration of Zn-Al Layered Double Hydroxides. **Clays and clay Minerals**. v. 45, p. 92, 1997.
- ⁴³ CREPALDI, E.L.; PAVAN, P.C.; VALIM, J.B. A new method of intercalation by anion exchange in layered double hydroxides. **Chemical Communications**. p.155, 1999.
- ⁴⁴ MIYATA, S.; Anion-Exchange Properties of Hydrotalcite-Like Compounds. **Clays and clay Minerals**. v. 31, p. 305, 1983.
- ⁴⁵ HALMA, M.; *et al.* Synthesis, characterization and catalytic behavior of iron porphyrins immobilized in layered double hydroxides. **J. Porph. Phthal.** v. 6 (7-8), p. 502, 2002.
- ⁴⁶ WYPYCH, F.; *et al.* Exfoliation and immobilization of anionic iron porphyrin in layered double hydroxides. **J. Colloid Int. Sci.** v.264 (1), p.203, 2003.
- ⁴⁷ WYPYCH F.; *et al.* Immobilization of iron(III) porphyrins on exfoliated Mg-Al layered double hydroxide, grafted with (3-aminopropyl)triethoxysilane. **J. Catal.** v. 234 (2), p.431, 2005.
- ⁴⁸ WYPYCH, F.; ARIZAGA, G.G.C. Intercalation and functionalization of brucite with carboxylic acids. **Química Nova**. v.28 (1), p.24, 2005.

-
- ⁴⁹ NAKAGAKI, S.; et al. First insight into catalytic activity of anionic iron porphyrins immobilized on exfoliated layered double hydroxides. **J. Colloid Int. Sci.** v. 281 (2), p.417, 2005.
- ⁵⁰ CHOY, J.H., et al., Intercalative nanohybrids of nucleoside monophosphates and DNA in layered metal hydroxide. **J. Am. Chem. Soc.** v. 121, p. 1399, 1999.
- ⁵¹ LI, B.; et. al. Enteric-coated layered double hydroxides as a controlled release drug delivery system. **Int. J. Pharm.** v. 287, p. 89, 2004.
- ⁵² TRONTO, J.; et. al. Organic anions of pharmaceutical interest intercalated in magnesium aluminium LDHs by two different methods. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.** v. 356, p. 227, 2001.
- ⁵³ MENG, J.H; et. al. Study on the supramolecular structure of sorbic acid intercalated Zn-Al layered double hydroxides and its thermal decomposition. **Chin. Sci. Bull.** v. 50 (22), p. 2575, 2005.
- ⁵⁴ RAHMAN, M.B.A.; et. al. Immobilization of lipase from *Candida rugosa* on layered double hydroxides of Mg/Al and its nanocomposites as biocatalyst for the synthesis of ester. **Catal. Today.** v. 93-5, p. 405, 2004.
- ⁵⁵ RAHMAN, M.B.A.; et. al. Application of advanced materials as support for immobilization of lipase from *Candida rugosa*. **Biocatal. Biotransform.** v. 23 (3-4), p. 233, 2005.
- ⁵⁶ BARBOSA, U.A.S.; FERREIRA, A.M.D.C.; CONSTANTINO, V.R.L.; Synthesis and characterization of magnesium-aluminium layered double hydroxides containing (tetrasulfonated porphyrin) cobalt. **Eur. J. Inorg. Chem.** v. 8, p. 1577, 2005,
- ⁵⁷ HWANG, S.H. ; HAN, Y.S. ; CHOY, J.H. ; Intercalation of functional organic molecules with pharmaceutical, cosmeceutical and nutraceutical functions into layered double hydroxides and zinc basic salts. **B. Korean Chem. Soc.** v. 22, p. 1019, 2001.
- ⁵⁸ GERSTEL, P.; et. al. Mineralization from aqueous solution of zinc salts directed by amino acids and peptides. **Chem. Mater.** v. 18 (1), p. 179, 2006.
- ⁵⁹ TOMOHISA, M.; MITSUO, H. Enteric granule containing tablets. 1998. **U.S. Pat.** 5, 798, 120.
- ⁶⁰ WOO, J.S.; YI H.G. Antifungal oral composition containing itraconazole and phosphoric acid. 1981 **U.S. Pat.** 6, 039, 981.

-
- ⁶¹ UENO, M.; KUBBOTA, H. Stabilized pharmaceutical compositions containing isocarbostyrl derivative. 1987. **US Patent**, 4, 666, 919.
- ⁶² DOI, N.; YONETANI, A.; UNNO, T. Stable topical tolinaftate preparations. 1989. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01**, p. 275, 1989.
- ⁶³ AMBROGI, V.; FARDELLA, G.; GRANDOLINI, G. Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents-1. Intercalation and in vitro release of ibuprofen. **Int. J. Pharm.** v. 220, p. 23, 2001.
- ⁶⁴ AMBROGI, V.; et al. Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents. II: uptake of diclofenac for a controlled release formulation. **AAPS PharmSciTech** 3, article 26 (<http://www.aapspharmscitech.org>), 2002.
- ⁶⁵ DUPIN, J.C.; et al. Intercalation compounds of Mg-Al layered double hydroxides with dichlophenac: different methods of preparation and physico-chemical characterization. **Appl. Clay Sci.** v. 27 (1-2), p. 95, 2004.
- ⁶⁶ HAYASHI, T.; MARSDEN, M. P. F.; DELMER, D. P. Pea xyloglucan and cellulose. V. Xyloglucan-cellulose interactions in vitro and in vivo. **Plant Cell Physiol.** v. 35, n. 6, p. 893, 1994.
- ⁶⁷ REID, J. G. Structure and function in legume seed polysaccharides. In: BRETT, C. T.; HILLMAN, J. R. **Biochemistry of plant cell walls**. London: Ed Cambridge University Press. p. 259, 1985.
- ⁶⁸ McDOUGALL, G. J.; FRY, S. C. Xyloglucan nonasaccharide a naturally-occurring oligosaccharides, arises in vivo by polysaccharide breakdown. **J. Plant Physiol.** 137, 332, 1991.
- ⁶⁹ REIS, D.; et al. Sequential patterns of intramural digestion of galactoxyloglucan in tamarind seedlings, **Planta**, v.170, p.60, 1978.
- ⁷⁰ MACGREGOR E.A; GREENWOOD, C.T. **Polysaccharides**. In:___ Polymers in nature. Chichester: John Wiley & Sons, p. 297, 1980.
- ⁷¹ MIYAZAKI, S.; et al. *In situ* gelling xyloglucan formulations for sustained release ocular delivery of pilocarpine hydrochloride. **Int. J. Pharm.**, v. 229, p.29, 2001.
- ⁷² COVIELLO, T.; et al. Polysaccharide hydrogels for modified release formulation. **J. Cont. Release.** v. 119, p. 5, 2007.

-
- ⁷³ SUISHA, F.; et al. Xyloglucan gels as sustained release vehicles for the intraperitoneal administration of mitomycin C, **Int. J. Pharm.**, v. 172, p. 27, 1998.
- ⁷⁴ TAKAHASHI, A.; et al. Percutaneous absorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from in situ gelling xyloglucan formulations in rats. **Int. J. Pharm.** v. 246, p. 179, 2002.
- ⁷⁵ BURGALASSI, S.; et al. Xyloglucan as a novel vehicle for timolol: pharmacokinetics and pressure lowering activity in rabbits. **J. Ocular Pharmacol. Ther.** v. 16, p. 497, 2000.
- ⁷⁶ RIBEIRO, C. et al.; Layered double hydroxides coated by xyloglucan. **Anais do XI International Macromolecular Colloquium, 6th International Symposium on Natural Polymers and Composites.** 2007
- ⁷⁷ LAPASIN, R.; PRICL, S. **Rheology**. In: ____ Rheology of Industrial Polyssacharides: Theory and Applications. London: Blackie Academic e Professional. p. 164, 1995.
- ⁷⁸ WILLIAMS, D. J. Introduction to polymer rheology. In: **Polymer Science and Engineering**. (ed.) WILLIAMS, D. J. New Jersey: Prentice-Hall, p. 275, 1971.
- ⁷⁹ NAÉ, H. N. Introduction to rheology. In: LABA D. **Rheological properties of cosmetics and toiletries**. New York: Marcel Dekker, p. 9, 1993.
- ⁸⁰ SCRHAMM, G. **Reologia e Reometria**. Fundamentos Teóricos e Práticos. São Paulo: Artliber. 240 p., 2006.
- ⁸¹ GRAESSLEY, W. W. Polymer chain dimensions and the dependence of viscoelastic properties on concentration, molecular weight and solvent power. **Polymer**. v. 21, p. 258, 1980.
- ⁸² HUGGINS, M. L. Viscosity of dilute solutions of lonf chain molecules IV. Dependence on concentration. **J. Amer. Chem. Soc.** v. 64, p. 2716, 1942.
- ⁸³ WALTER, R.H. **Polysaccharide Dispersions**: Chemistry and Technology in Food. San Diego: Academic Press, 1998.
- ⁸⁴ KWAK, -S, Y; et. al. Inorganic delivery vectos for intravenous injection. **Biomaterials**. v.25, p.5995, 2004.

-
- ⁸⁵ LEROUX, F.; BESSE, J.P.; Anion exchange reactions of hydroxi double salts. **Chem Mater.** v.13, p.3507, 2001.
- ⁸⁶ FREITAS, R.A.; et.al.; Physico-chemical properties of seed xyloglucan from different sources. **Carbohydr. Polym.** v. 60, p. 507, 2005.
- ⁸⁷ MARTIN, S. et. al.; Physico-Chemical aspects of galactoxyloglucan from the seeds of *Hymenaea courbaril* and its tetraborate complex. **Carbohydr. Polym.** v. 54, p. 287, 2003.
- ⁸⁸ LIMA, N.N.; **Estudo do Polissacarídeos de sêmenes da *Hymenaea courbaril* var. *stilbocarpa* (jatobá)** Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Bioquímica, pela Universidade Federal do Paraná, 1993.
- ⁸⁹ COX, W.P.; MERZ, E.H. Correlation of dynamic and steady-flow viscosities. **J. Polym. Sci. New York**, v. 28, p. 619, 1958.
- ⁹⁰ TYNER, M.K.; SCHIFFMAN, R.S.; GIANNELIS, P.E. Nanobiohybrids as delivery vehicles for camptothecin. **J. Cont. Release.** v. 95, p. 501, 2004.
- ⁹¹ NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.** 4th ed.; John Wiley & Sons: New York. 1986.